

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. März 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/024702 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 239/80**,
211/58, 211/16

Biberach (DE). **LUSTENBERGER, Philipp** [CH/DE];
Mälzerstrasse 8, 88447 Warthausen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/009099

(74) **Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. August 2003 (16.08.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 38 865.2 24. August 2002 (24.08.2002) DE

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): LEHMANN-LINTZ**, Thorsten [DE/DE]; Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen (DE). **STENKAMP, Dirk** [DE/DE]; Talfeldstr. 42, 88400 Biberach (DE). **LENTER, Martin** [DE/DE]; Promenade 23, 89073 Ulm (DE). **WIELAND, Heike-Andrea** [DE/DE]; Marburger Weg 2, 65812 Bad Soden (DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE). **MÜLLER, Stephan, Georg** [DE/DE]; Mälzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). **LOTZ, Ralf, H.** [DE/DE]; Nelkenstrasse 21, 88433 Schemmerhofen (DE). **ARNDT, Kirsten** [DE/DE]; Ropachweg 22, 88400

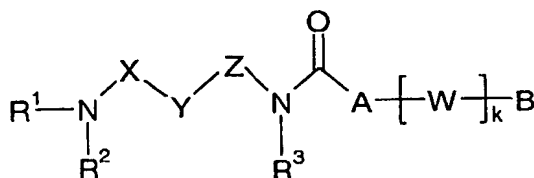
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** NOVEL CARBOXAMIDE COMPOUNDS HAVING AN MCH-ANTAGONISTIC EFFECT, MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS, AND METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) **Bezeichnung:** NEUE CARBONSÄUREAMID-VERBINDUNGEN MIT MCH-ANTAGONISTISCHER WIRKUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG



(57) **Abstract:** The invention relates to carboxamide compounds of general formula (I), in which the groups and radicals A, B, W, X, Y, Z, R¹, R², R³, and k have the meanings indicated in claim 1. The invention also relates to methods for producing said carboxamide compounds and medicaments containing at least one inventive carboxamide.

treating metabolic disorders and/or eating disorders, especially obesity, bulimia, anorexia, hyperphagia, and diabetes due to the MCH receptor-antagonistic activity thereof.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft Carbonsäureamid-Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der die Gruppen und Reste A, B, W, X, Y, Z, R¹, R², R³ und k die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Ferner betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung der zuvor genannten Carbonsäureamide sowie Arzneimittel enthaltend mindestens ein erfindungsgemässes Carbonsäureamid. Auf Grund der MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität eignen sich die erfindungsgemässen Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Anorexie, Hyperphagia und Diabetes.

WO 2004/024702 A1

**Neue Carbonsäureamid-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Wirkung,
diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer
Herstellung**

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Carbonsäureamid-Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung und deren physiologisch verträglichen Salze sowie deren Verwendung als MCH-Antagonisten und deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist. Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Beeinflussung des Essverhaltens sowie zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers. Ferner sind Zusammensetzungen und Arzneimittel, jeweils enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung Gegenstand dieser Erfindung.

20 **Hintergrund der Erfindung**

Die Aufnahme von Nahrung und deren Umsetzung im Körper spielt für alle Lebewesen eine existentielle Rolle im Leben. Daher führen Abweichungen bei der Aufnahme und Umsetzung der Nahrung in der Regel zu Störungen und auch Krankheiten. Die Veränderung der menschlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere in Industrieländern, hat in den letzten Jahrzehnten Obesitas begünstigt. Obesitas führt bei den Betroffenen unmittelbar zu einer Einschränkung der Mobilität und einer Verminderung der Lebensqualität. Erschwerend kommt hinzu, dass Obesitas oft weitere Krankheiten zur Folge hat, wie beispielsweise Diabetes, Dyslipidaemie, Bluthochdruck, Arteriosklerose und koronare Herzerkrankungen. Darüber hinaus führt alleine das hohe Körpergewicht zu einer verstärkten Belastung des Stütz- und Bewegungsapparates, was zu chronischen Beschwerden und Krankheiten, wie Arthritis oder Osteoarthritis, führen kann. Somit stellt Obesitas ein schwerwiegendes gesundheitliches Problem für die Gesellschaft dar.

Der Begriff Obesitas bedeutet einen Überschuss an adipösem Gewebe. In diesem Zusammenhang ist Obesitas grundsätzlich als jeglicher erhöhter Grad an Adipositas zu sehen, der zu einem gesundheitlichen Risiko führt. Eine Abgrenzung
5 zwischen normalen und an Obesitas leidenden Individuen ist letztlich nicht exakt möglich, jedoch steigt das mit Obesitas einhergehende gesundheitliche Risiko wahrscheinlich kontinuierlich mit zunehmender Adiposität an. Aus Gründen der Vereinfachung werden im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpergewichtsindex (BMI = body mass
10 index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Obesitas leidend betrachtet.

Abgesehen von körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung existiert derzeit
15 keine überzeugende Behandlungsmöglichkeit zur effektiven Reduzierung des Körpergewichts. Da Obesitas jedoch einen hohen Risikofaktor bei der Entstehung ernsthafter und sogar lebensbedrohlicher Erkrankungen darstellt, ist es umso wichtiger, pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Obesitas bereit zu stellen. Ein in neuester Zeit vorgeschlagener Ansatz ist der
20 therapeutische Einsatz von MCH-Antagonisten (u.a. WO 01/21577, WO 01/82925).

Melanin-konzentrierendes Hormon (melanin-concentrating hormone, MCH) ist ein zyklisches Neuropeptid bestehend aus 19 Aminosäuren. Es wird in Säugetieren
25 vorwiegend im Hypothalamus synthetisiert und erreicht von dort weitere Gehirnregionen über die Projektionen hypothalamischer Neurone. Seine biologische Aktivität wird im Menschen über zwei unterschiedliche Glykoprotein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) aus der Familie Rhodopsin-verwandter GPCRs vermittelt, die MCH-Rezeptoren 1 und 2 (MCH-1R, MCH-2R).

30

Untersuchungen der Funktion von MCH in Tiermodellen ergeben gute Anhaltspunkte für eine Rolle des Peptides bei der Regulation der Energiebilanz, d.h. Veränderung metabolischer Aktivität und Futteraufnahme [1, 2]. Beispielsweise wird nach intraventrikulärer Applikation von MCH bei Ratten die

Futteraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren gesteigert. Daneben reagieren transgene Ratten, die mehr MCH produzieren als Kontrolltiere, nach Gabe einer fettreichen Diät mit einer deutlicheren Gewichtssteigerung als Tiere mit nicht experimentell verändertem MCH-Spiegel. Auch konnte festgestellt werden, dass
5 eine positive Korrelation zwischen Phasen gesteigerten Verlangens nach Futter und der Menge an MCH mRNA im Hypothalamus von Ratten besteht. Von besonderer Aussagekraft bezüglich der Funktion von MCH sind aber Experimente mit MCH knock out Mäusen. Ein Verlust des Neuropeptides führt zu mageren Tieren mit verminderter Fettmasse, die deutlich weniger Nahrung zu sich nehmen
10 als Kontrolltiere.

Die anorektischen Effekte von MCH werden in Nagetieren über den $G_{\alpha s}$ -gekoppelten MCH-1R vermittelt [3-6]. Im Gegensatz zum Primaten, Frettchen und Hund, konnte bei Nagern bisher kein zweiter Rezeptor nachgewiesen werden.
15 Nach Verlust des MCH-1R besitzen knock out Mäuse weniger Fettmasse, einen erhöhten Energieumsatz und bei fettreicher Diät keine Gewichtssteigerung im Vergleich zu Kontrolltieren. Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung des MCH-MCH-1R Systems bei der Regulation der Energiebilanz stammt aus Experimenten mit einem Rezeptor-Antagonisten (SNAP-7941) [3]. In Langzeit-Versuchen
20 verlieren die mit dem Antagonisten behandelten Tiere deutlich an Gewicht.

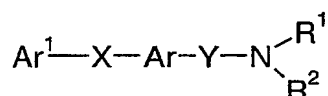
Neben seiner anorektischen Wirkung werden mit dem MCH-1R-Antagonisten SNAP-7941 noch weitere anxiolytische und antidepressive Effekte in Verhaltensexperimenten mit Ratten erzielt [3]. Damit liegen deutliche Hinweise
25 vor, dass das MCH-MCH-1R-System nicht nur an der Regulation der Energiebilanz sondern auch der Affektivität beteiligt ist.

Literatur:

1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central*
30 *regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 670-4.

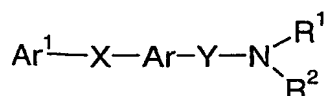
3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*. Nat Med, 2002. 8(8): p. 825-30.
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*. Endocrinology, 2002. 143(7): p. 2469-77.
5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. 99(5): p. 3240-5.
- 10 6. Takekawa, S., et al., *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur J Pharmacol, 2002. 438(3): p. 129-35.

In der Patentliteratur werden bestimmte Amin-Verbindungen als MCH
 15 Antagonisten vorgeschlagen. So werden in der WO 01/21577 (Takeda) Verbindungen der Formel



in der Ar¹ eine cyclische Gruppe, X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen
 Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring
 20 kondensiert sein kann, R¹ und R² unabhängig voneinander H oder eine
 Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R¹ und R² zusammen mit dem
 angrenzenden N-Atom einen N-haltigen Heteroring bilden können und R² mit Ar
 auch einen spirocyclischen Ring bilden kann, R zusammen mit dem
 angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-
 25 Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

Ferner werden in der WO 01/82925 (Takeda) ebenfalls Verbindungen der Formel

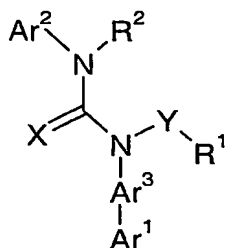


in der Ar¹ eine cyclische Gruppe, X und Y Spacer-Gruppen, Ar einen
 30 gegebenenfalls substituierten kondensierten polycyclischen aromatischen Ring, R¹
 und R² unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe

bedeuten, wobei R^1 und R^2 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen heterocyclischen Ring bilden können und R^2 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesity beschrieben.

5

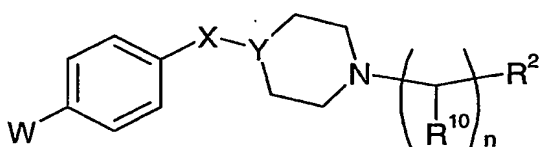
Weitere Amin-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Aktivität werden in der WO 02/057233 (Schering Corp.) vorgeschlagen. Die Verbindungen fallen unter die allgemeine Formel



- 10 worin Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 u. a. Aryl oder Heteroaryl, X O, S oder N-CN, Y eine Einfachbindung oder C_{1-4} -Alkylen bedeuten sowie R^1 und R^2 die angegebenen Bedeutungen besitzen.

Ebenfalls eine MCH-antagonistische Wirkung wird in der WO 02/051809 (Schering Corp.) beschrieben im Zusammenhang mit Piperidin-Derivaten der Formel

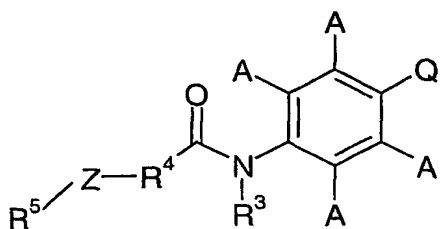
15



- in der W eine näher definierte Aminocarbonyl- oder Carbonylamino-Gruppe, X - CHR^8 , $-CO-$, $-C(=NOR^9)-$ oder $-CR^8=$, Y CH, C(OH), C(C_{1-4} -Alkoxy) oder im Falle einer Doppelbindung C, R^2 eine substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, R^{10} H, C_{1-6} -Alkyl oder Aryl bedeuten und die übrigen Reste die angegebene Bedeutung besitzen.
- 20

- Carbonsäureamide als Antagonisten des humanen $11CB\gamma$ Rezeptors werden in der WO 02/10146 (Smithkline Beecham) vorgeschlagen. Die Verbindungen sind Vertreter der allgemeinen Strukturformel
- 25

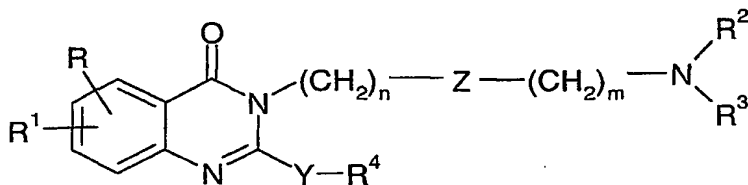
6/334



in der A H, Alkyl, Alkoxy, Alkenyl, Acyl, Halogen, OH, CN oder CF₃, R³ H, Methyl oder Ethyl, R⁴ einen gegebenenfalls substituierten aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring, Z O, S, NH, CH₂ oder eine Einfachbindung, R⁵ einen
 5 gegebenenfalls substituierten aromatischen, gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring, Q die Gruppe -X-Y-NR¹(R²) bedeuten, wobei gemäß unterschiedlicher Fallgestaltungen X O, S oder N, Y eine Alkyl- oder eine Cycloalkyl-Gruppe, die auch substituiert sein kann, und R¹
 10 und R² Alkyl oder Phenyl-Alkyl bedeuten können, wobei R¹ und R², R¹ und Y oder R¹ und X auch unter Ausbildung eines Ringsystem, wie angegeben, miteinander verbunden sein können.

Weitere Verbindungen mit MCH-antagonistischen Eigenschaften werden in den
 15 Offenlegungsschriften WO 03/035055, WO 03/033480, WO 02/06245, WO 02/04433, WO 01/87834, WO 01/21169 und JP 2001/226269 vorgeschlagen.

Chinazolinon-Verbindungen der allgemeinen Formel

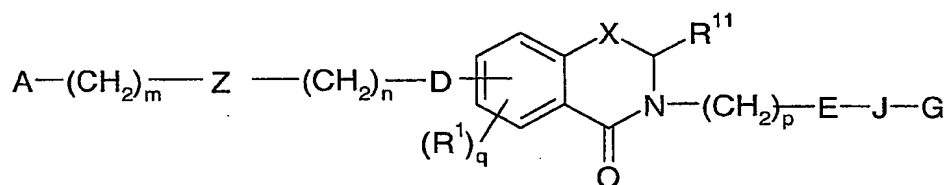


20

werden in der WO 01/23365 (Merck), worin Z eine Bindung oder Phenylen bedeutet, und in der WO 01/23364 (Merck), worin Z Cyclohexylen bedeutet, beschrieben. Ferner bedeuten Y eine Bindung oder C₂₋₄-Alkenyl und R⁴ Aryl, Cycloalkyl, Phenylalkyl oder ein heterocyclisches System. Diese Verbindungen
 25 werden als GPIbIX Inhibitoren, insbesondere als Inhibitoren dieses Rezeptors mit dem von Willebrand Faktor (vWF) Liganden beschrieben.

Darüber hinaus werden aromatische Verbindungen, die eine Amid-Brücke und eine Amin-Gruppe enthalten können, in der Literatur für weitere Indikationen vorgeschlagen. So werden in der WO 99/01127 (Smithkline Beecham Corp.)
 5 Verbindungen der allgemeinen Formel Ar-A-E, worin Ar eine gegebenenfalls substituierte aromatische mono- oder bicyclische Gruppe, A eine Amid- oder Aminbrücke und E unter anderem eine Phenylgruppe, die in para-Position über eine Spacer-Gruppe B mit einer substituierten Aminoalkylen-Gruppe substituiert ist, beschrieben. Diese Verbindungen werden als CCR5 Rezeptor-Liganden zur
 10 Behandlung u.a. von Asthma, atopischen Erkrankungen und rheumatoider Arthritis vorgeschlagen.

In der WO 01/72712 (Cor Therapeutics Inc.) werden Isochinolin-Verbindungen der folgenden Formel beschrieben



15 in der A eine gegebenenfalls substituierte Amino- oder Amidino-Gruppe, Z eine Bindung oder einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl, Alkynyl oder Aryl-Spacergruppe, m und n 0 bis 3, D eine Bindung oder eine angegebene Brücke, X NR^{12} oder CHR^{12} , p 0 bis 3, E neben angegebenen Ether-, Amin-, Amid und Carboxylgruppen auch
 20 eine Bindung, J eine Bindung, eine Cycloalkylen-, Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroaryl-Gruppe, G eine näher spezifizierte Amid-, Imino- oder Amidino-Gruppen bedeuten und die übrigen Reste die angegebenen Bedeutungen besitzen. Diese Verbindungen werden als Inhibitoren des isolierten Faktors Xa sowie der Blutkoagulation und damit als antithrombotische und trombolytische
 25 Wirkstoffe vorgeschlagen.

In der DE 197 18 181 A1 (Boehringer Ingelheim) werden disubstituierte bicyclische Heterocyklen der Formel



vorgestellt, worin R_a eine von näher spezifizierten Aminogruppen oder gegebenenfalls auch eine R_4 -SO₂-NR₅- oder eine R_4 -SO₂-Gruppe mit den für R_4 und R_5 angegebenen Bedeutungen darstellen kann, A eine Phenylen-C₁₋₃-alkylengruppe, eine n-C₂₋₆-Alkylengruppe oder eine C₅₋₇-Cycloalkylen-C₁₋₃-alkylengruppe, die wie angegeben substituiert sein können, Het eine gegebenenfalls substituierte Benzimidazol, Indol, Tetrahydrochinolinon oder Chinazolinon-Gruppe, Ar eine gegebenenfalls substituierte Phenylen-, Naphthylen-, Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylen-Gruppe und E eine Cyano- oder R_b NH-C(=NH)-Gruppe bedeuten, in der R_b H, OH, C₁₋₃-Alkyl oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt. Diese Verbindungen werden als Thrombin-hemmende und die Thrombinzeit verlängernde Wirkstoffe vorgeschlagen.

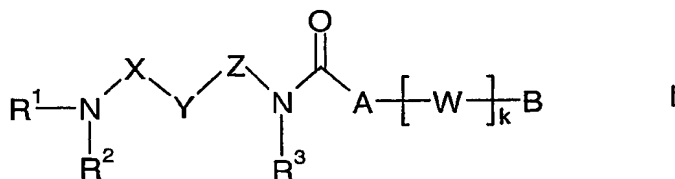
Aufgabe der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Carbonsäureamid-Verbindungen aufzuzeigen, insbesondere solche, die eine Aktivität als MCH-Antagonisten besitzen. Ebenfalls ist es eine Aufgabe dieser Erfindung, neue Carbonsäureamid-Verbindungen bereit zu stellen, die es erlauben, dass Essverhalten von Säugetieren zu beeinflussen und insbesondere bei Säugetieren eine Reduzierung des Körpergewichts zu erreichen und/oder eine Zunahme des Körpergewichts zu verhindern. Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet sind. Insbesondere liegt dieser Erfindung die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen, wie Obesitas und/oder Diabetes sowie von mit Obesitas und Diabetes einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, zur Verfügung zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung beziehen sich auf das Aufzeigen von vorteilhaften Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen. Ebenfalls eine Aufgabe dieser Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindungen bereit zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich für den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

Gegenstand der Erfindung

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Carbonsäureamid-Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



in der

10 R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenylrest, oder

15 R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8} -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-\text{CH}_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-\text{CH}=\text{N}-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-\text{CH}_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ oder $-\text{NR}^{13}-$ derart ersetzt sein können, dass

20 Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und/ oder

25 wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- 30 - über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,

10/334

- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

5

R^3 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkenyl, C_{3-7} -Cycloalkenyl- C_{1-4} -alkyl-, Phenyl, Phenyl- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-6} -alkyl-, Amino- C_{2-6} -alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{2-6} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-6} -alkyl-,

10

X eine Einfachbindung oder eine C_{1-8} -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

15

wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest und/oder jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und/oder

20

wobei die Alkylen-Brücke mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann,

25

Z eine C_{1-4} -Alkylen-Brücke, worin zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, wobei in der Gruppe Z eine $-CH_2$ -Gruppe durch $-O-$ oder $-NR^5-$ ersetzt sein kann,

30

wobei ein oder zwei C-Atome der Alkylen-Brücke unabhängig

voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-Rest, Amino- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl und/oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und/oder

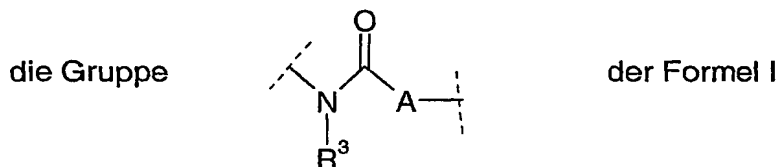
wobei R^3 mit Z unter Einschluss des mit R^3 verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann,

10 A, Y unabhängig voneinander eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

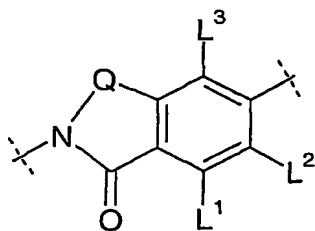
wobei R^1 mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder

15 wobei R^3 mit Y unter Einschluss der Gruppe Z und des mit R^3 und Z verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten, gesättigten oder teilweise ungesättigten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, oder

20 wobei A und R^3 derart miteinander verbunden sein können, dass



eine Gruppe der Teilformel II

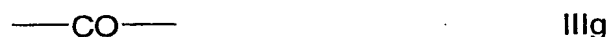
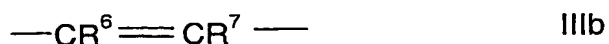


II

12/334

bedeutet und

Q eine Gruppe, ausgewählt aus den Teilformeln IIIa bis IIIg



5

L^1, L^2, L^3 unabhängig voneinander eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen,

B C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkynyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkenyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkynyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit R^{20} substituiert sein können, oder

10

15

eine der für Cy angegebenen Bedeutungen, wobei die Bindung zur Gruppe W oder gegebenenfalls unmittelbar zur Gruppe A über ein C-Atom des carbocyclischen Teils oder des gegebenenfalls ankondensierten Phenyl- oder Pyridin-Rings oder über ein N- oder C-Atom des heterocyclischen Teils erfolgt,

20

wobei für den Fall $k=0$ die Gruppe B mit der Gruppe A über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems oder

über zwei gemeinsame, benachbarte Atome unter Ausbildung eines kondensierten, bicyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können,

5 W eine Einfachbindung, -O-, eine C₁₋₄-Alkylen-, C₂₋₄-Alkenylen, C₂₋₄-Alkinylen, C₁₋₄-Alkylenoxy-, Oxy-C₁₋₄-Alkylen-, C₁₋₃-Alkylen-oxy-C₁₋₃-Alkylen-, Imino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-, Imino-C₁₋₄-Alkylen-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-C₁₋₄-Alkylen-, C₁₋₄-Alkylen-imino- oder C₁₋₄-Alkylen-N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-Gruppe,

10

wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/ oder C₁₋₃-Alkoxy-Rest und/oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₆-Alkyl-Resten substituiert sein können, und/oder

15

wobei W in den Bedeutungen Alkylen, Oxyalkylen und Alkylenoxyalkylen mit B auch über eine Doppelbindung verbunden sein kann,

20 k 0 oder 1,

Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

25

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 5- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,

30

- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,

- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

5 wobei die zuvor angeführten 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und

10 wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte -CH₂-Gruppe durch eine -CO-, -C(=CH₂)-, -(SO)- oder -(SO₂)-Gruppe ersetzt sein können, und

15 wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, N-(C₁₋₄-alkyl)-imino-, Methylen-, C₁₋₄-Alkyl-methylen- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

20 wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R²¹ substituiert sein können,

R⁴, R⁵ unabhängig voneinander eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen,

25 R⁶, R⁷,
R⁸, R⁹ unabhängig voneinander H, eine C₁₋₆-Alkyl-, ω-C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl- oder ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-Gruppe und R⁶, R⁷, R⁸ unabhängig voneinander auch Halogen,

30 R¹¹ R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO- oder Cy-,

R¹² eine der für R²⁰ angegebenen Bedeutungen,

R¹³ eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen,

- 5
10
15
20
25
30
- R^{14} Halogen, C_{1-6} -Alkyl, R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO-, R^{15} -O- C_{1-3} -alkyl, R^{15} -O-CO- C_{1-3} -alkyl, $R^{16}R^{17}N$ - C_{1-3} -alkyl, $R^{18}R^{19}N$ -CO- C_{1-3} -alkyl oder Cy- C_{1-3} -alkyl,
- R^{15} H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl oder Pyridinyl,
- R^{16} H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl, Amino- C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -Alkyl-Amino- C_{1-6} -alkyl oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-Amino- C_{1-6} -alkyl,
- R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridinyl, Dioxolan-2-yl, C_{1-3} -Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkylsulfonyl oder C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl,
- R^{18} , R^{19} unabhängig voneinander H oder C_{1-6} -Alkyl,
- R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, R^{22} - C_{1-3} -alkyl oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,
- R^{21} C_{1-3} -Alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-3} -Alkylsulfonyl, Phenylcarbonyl oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl,
- R^{22} Pyridinyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy, C_{1-3} -Alkoxy, C_{1-3} -Alkylthio, Carboxy, H-CO-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-3} -Alkylsulfonyl, C_{1-3} -Alkyl-sulfinyl, C_{1-3} -Alkyl-sulfonylamino, Amino, C_{1-3} -alkylamino, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino oder

5 N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino, Acetylamino-, Propionylamino-, Phenylcarbonyl-, Phenylcarbonylamino-, Phenylcarbonylmethylamino-, Hydroxyalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)-carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-

10 wobei in den Gruppen und Resten A, B, W, X, Y, Z, R¹ bis R⁹ und R¹¹ bis R²² jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können, und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, 15 Aminocarbonyl-, CN-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- aufweisen und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

20 das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann, bedeuten,

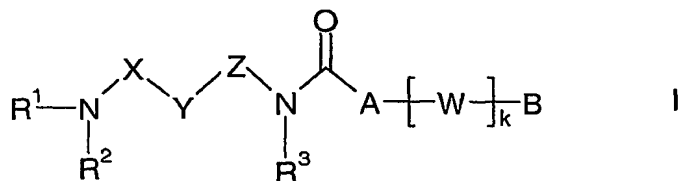
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

25

Gegenstand der Erfindung sind auch die jeweiligen Verbindungen in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen 30 Säuren. Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.

17/334

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Carbonsäureamid-Verbindungen der Formel I



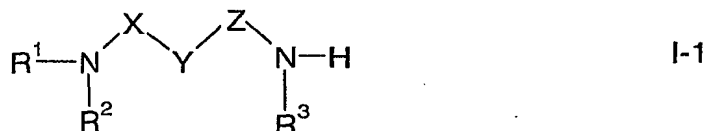
5

worin A, B, W, X, Y, Z, R¹, R², R³ und k eine der zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen, bei dem im

Fall A eines nicht mit der Gruppe A verbundenen Rests R³:

10

a) für den Fall, dass A eine über ein Stickstoffatom mit der Carbonsäureamid-Gruppe verbundene Stickstoff-heterocyclische Gruppe, die neben dem Stickstoffatom auch ein oder weitere Heteroatome ausgewählt aus N, O und S aufweisen kann, bedeutet, mindestens eine Amin-Verbindung der Formel I-1

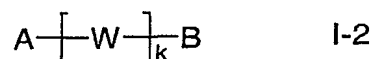


15

worin R¹, R², R³, X, Y und Z die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit CDT (1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)) und mindestens einer sekundären Amin-Verbindung der Formel I-2

20

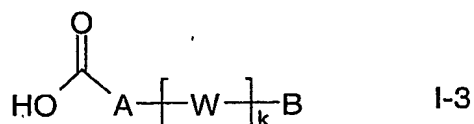


worin A, B, W und k die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen und die Gruppe A die sek. Amin-Funktion aufweist,

in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart mindestens einer Base umgesetzt wird, und

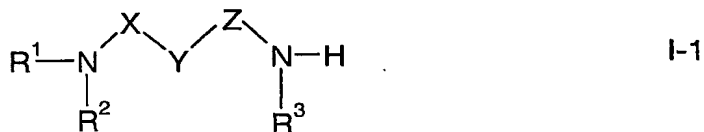
25

b) für die übrigen Fälle mindestens eine Carbonsäure-Verbindung der Formel I-3



worin A, B, W und k die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,

- 5 mit TBTU (2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat) und mindestens einer Amin-Verbindung der Formel I-1

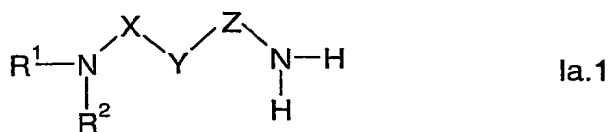


worin R¹, R², R³, X, Y und Z die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,

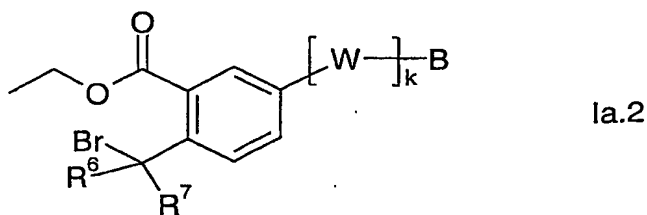
- 10 in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart mindestens einer Base umgesetzt wird, und im

Fall B eines mit der Gruppe A verbundenen Rests R³:

- 15 a) für den Fall einer die Bedeutung -CR⁶R⁷- (IIIa) aufweisenden Gruppe Q, wobei R⁶ und R⁷ wie zuvor definiert sind, eine Amin-Verbindung der Formel Ia.1



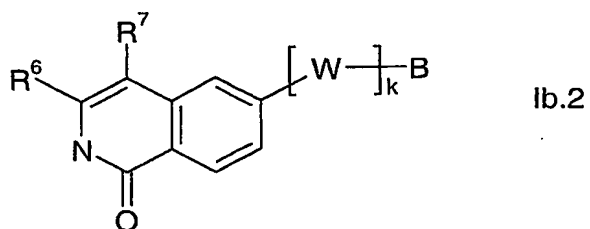
- 20 in der R¹, R², X, Y und Z die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einem o-Brommethyl-benzoesäurester-Derivat der Formel Ia.2



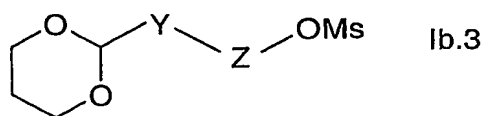
19/334

in der R^6 , R^7 , W, B und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, umgesetzt wird,

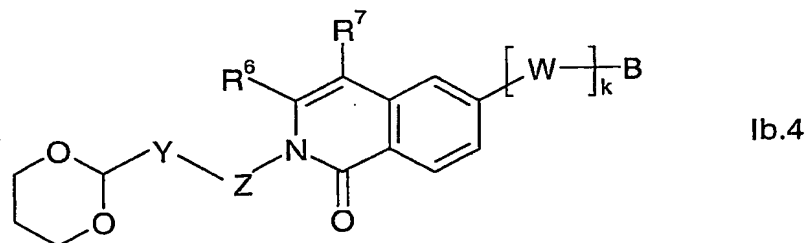
- 5 b) für den Fall einer die Bedeutung $-CR^6=CR^7-$ (IIIb) aufweisenden Gruppe Q, worin R^6 und R^7 wie zuvor definiert sind, ein Isochinolinon-Derivat der Formel Ib.2



- 10 in der R^6 , R^7 , W, B und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einer elektrophilen Verbindung der Formel Ib.3



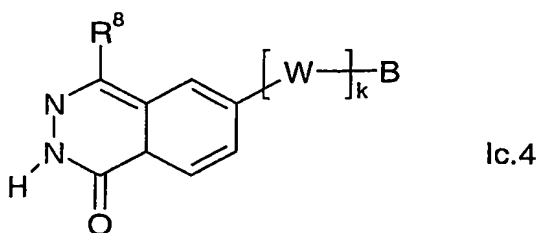
- 15 in der Y und Z die angegebenen Bedeutungen aufweisen und OMs eine geeignete Abgangsgruppe, vorzugsweise Mesylat, bedeutet, zu einem Isochinolin-Derivat der Formel Ib.4



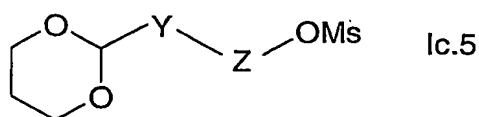
20

in der R^6 , R^7 , W, B, Y, Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, umgesetzt und das Isochinolin-Derivat der Formel Ib.4 weiter nach bekannten Verfahren zu der Verbindung der Formel I derivatisiert wird,

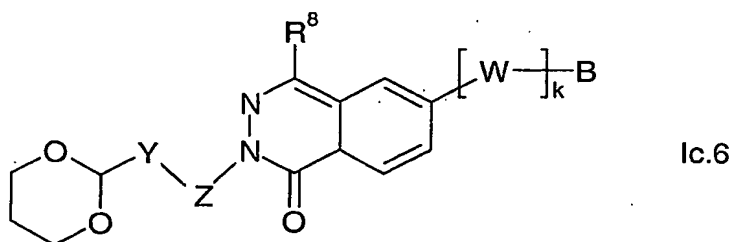
c) für den Fall einer die Bedeutung $-N=CR^8$ - (IIIc) aufweisenden Gruppe Q, in der R^8 wie zuvor definiert ist, ein Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.4



in der R^8 , W, B und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einer elektrophilen Verbindung der Formel Ic.5



in der Y und Z die angegebenen Bedeutungen aufweisen und OMs eine Abgangsgruppe, vorzugsweise Mesylat, bedeutet, zu einem Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.6



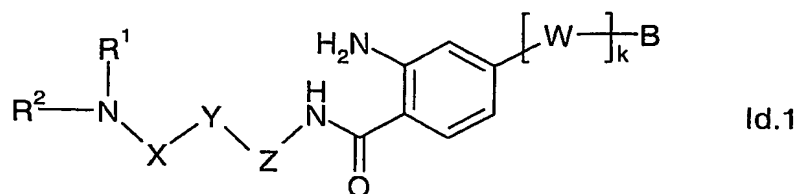
in der R^8 , W, B, Y, Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, umgesetzt wird, und das so erhaltene Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.6 weiter nach bekannten Verfahren zu der Verbindung der Formel I, in der Q $-N=CR^8$ - (IIIc) bedeutet, derivatisiert wird,

20

d) für den Fall einer die Bedeutung $-N=N-$ (IIId) aufweisenden Gruppe Q ein

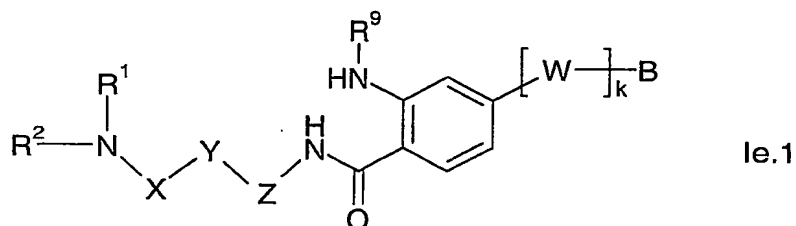
21/334

o-Amino-benzamid-Derivat der Formel Id.1



- 5 in der R^1 , R^2 , W, B, X, Y, Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, in Gegenwart einer geeigneten Nitrit-Verbindung und einer Säure zu der Verbindung der Formel I, in der Q -N=N- bedeutet, umgesetzt wird,

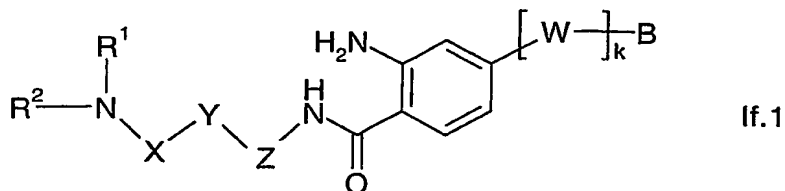
- e) für den Fall einer die Bedeutung -CO-NR⁹- (IIIe) aufweisenden Gruppe Q, in der
10 R⁹ wie zuvor definiert ist, ein o-Amino-benzamid-Derivat der Formel Ie.1



- in der R^1 , R^2 , R^9 , W, B, X, Y, Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, in
15 Gegenwart von CDI (Carbonyldiimidazol) zu der Verbindung der Formel I, in der Q -CO-NR⁹- bedeutet, umgesetzt wird,

- f) für den Fall einer die Bedeutung -CR⁸=N- (III f) aufweisenden Gruppe Q, in der
R⁸ wie zuvor definiert ist, ein o-Amino-benzamid-Derivat der Formel If.1

20

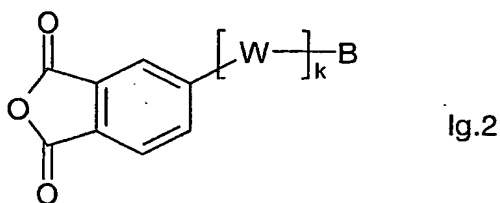


22/334

in der R^1 , R^2 , W, B, X, Y, Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einer Carbonsäure $R^8\text{COOH}$ mit der angegebenen Bedeutung für R^8 und/oder eines entsprechenden aktivierten Carbonsäurederivats zu dem Chinazolinon-Derivat der Formel I, in der Q $-\text{CR}^8=\text{N}-$ bedeutet, umgesetzt wird,

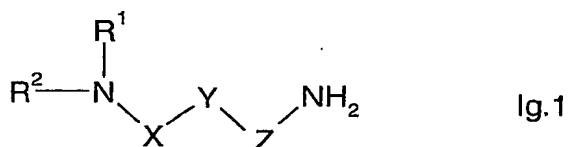
5

g) für den Fall einer die Bedeutung $-\text{CO}-$ (IIIg) aufweisenden Gruppe Q ein Isobenzofurandion-Derivat der Formel Ig.2



10

in der W, B und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einem Amin der Formel Ig.1



15

in der R^1 , R^2 , X, Y und Z die angegebenen Bedeutungen aufweisen, zu der Verbindung der Formel I, in der Q $-\text{CO}-$ bedeutet, umgesetzt wird.

Ferner sind die physiologisch verträglichen Salze der vorstehend und nachfolgend beschriebenen erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindungen ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

Ebenfalls eine Gegenstand dieser Erfindung sind Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

Weiterhin sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

5

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

10

Weiterhin ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers ein Gegenstand dieser Erfindung.

15

Ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität.

20

Darüber hinaus ist ein Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

25

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

30

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, 5 diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herz-Kreislaufkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, 10 Arthritis und Gonitis geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur 15 Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuelle Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.

20 Weiterhin ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise 25 Harninkontinenz, überaktive Harnblase, Harndrang, Nykturie und Enuresis.

Darüber hinaus bezieht sich ein Gegenstand dieser Erfindung auf Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine erfindungsgemäße 30 Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend einen ersten Wirkstoff, der aus den erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-

Verbindungen und/ oder den entsprechenden Salzen ausgewählt ist, sowie einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, 5 Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder 10 Verdünnungsmitteln.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Sofern nicht anders angegeben besitzen die Gruppen, Reste, Substituenten und 15 Indizes, insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R¹ bis R⁹, R¹¹ bis R²², L¹, L², L³ und k, eine der vor- und/oder nachstehend angegebenen Bedeutungen.

Eine bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung umfasst Verbindungen der Formel I, in der

20

R³ H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₆-alkyl-, Amino-C₂₋₆-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl-,

25 B

eine der für Cy angegebenen Bedeutungen, wobei die Bindung zur Gruppe W oder gegebenenfalls unmittelbar zur Gruppe A über ein C-Atom des carbocyclischen Teils oder des gegebenenfalls ankondensierten Phenyl- oder Pyridin-Rings oder über ein N- oder C-Atom des heterocyclischen Teils erfolgt,

30

wobei für den Fall k=0 die Gruppe B mit der Gruppe A über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems oder

über zwei gemeinsame, benachbarte Atome unter Ausbildung eines kondensierten, bicyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können,

- 5 Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen
- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
 - eine ungesättigte 5- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
 - eine Phenyl-Gruppe,
 - 10 - eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
 - eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei
 - 15 N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
 - eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,
- 20 wobei die zuvor angeführten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und
- wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine
- 25 -CH₂-Gruppe durch eine -CO-, -C(=CH₂)-, -(SO)- oder -(SO₂)-Gruppe ersetzt sein können, und
- wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-imino-, Methylen-, C₁₋₃-Alkyl-methylen- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und
- 30 wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe

auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R²¹ substituiert sein können,

- 5 R¹⁵ H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Phenyl oder Phenyl-C₁₋₃-alkyl,
- 10 R¹⁷ eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Dioxolan-2-yl, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-,
- 15 R²² Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylthio-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfinyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Amino, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Phenylcarbonyl-, Phenylcarbonylamino-, Phenylcarbonylmethylamino-, Hydroxyalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholiny)carbonyl-, (1-Pyrrolidiny)carbonyl-, (1-Piperidiny)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepiny)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperaziny)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-
- 20

25 wobei in den Gruppen und Resten A, B, W, X, Y, Z, R¹ bis R⁹ und R¹¹ bis R²² jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

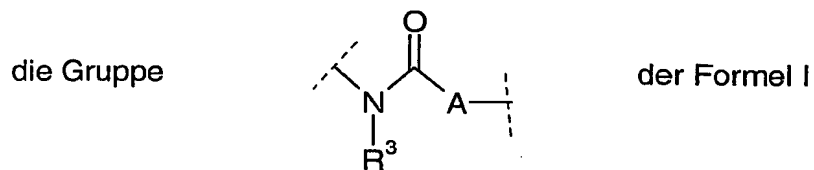
30 das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Gemäß der ersten Gruppe der bevorzugten Ausführungsformen sind die Gruppe A und der Rest R^3 nicht unmittelbar miteinander verbunden. Daher besitzt die Gruppe A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen.

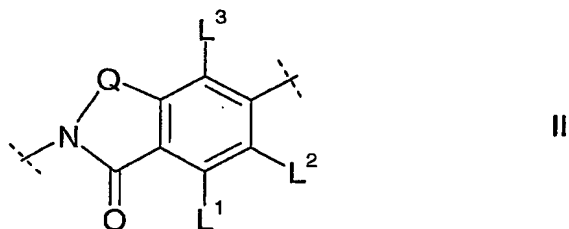
5

Gemäß der zweiten Gruppe der bevorzugten Ausführungsformen sind die Gruppe A und der Rest R^3 derart miteinander verbunden, dass



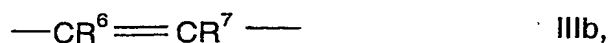
eine Gruppe der Teilformel II

10

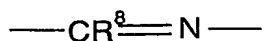


bedeutet und

15 Q eine Gruppe bedeutet, ausgewählt aus den Teilformeln IIIa bis IIIg



29/334



III f,



III g.

Hiervon bevorzugte Bedeutungen der Gruppe Q sind ausgewählt aus den Teilformeln III b, III d, III e, III f und III g, insbesondere III d, III e, III f und III g.

- 5 Bevorzugte Bedeutungen der Substituenten R^6 , R^7 , R^8 und R^9 sind unabhängig voneinander H und C_{1-4} -Alkyl-, insbesondere H, Methyl oder Ethyl.

- Bevorzugt besitzen die Substituenten L^1 , L^2 , L^3 unabhängig voneinander eine der folgenden Bedeutungen H, F, Cl, Br, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , $CH(CH_3)_2$,
 10 OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 und $OCH(CH_3)_2$.

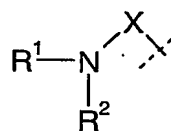
- Bevorzugt besitzt nur einer der Substituenten L^1 , L^2 , L^3 eine von H unterschiedliche Bedeutung, insbesondere eine der zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen. Besonders bevorzugt bedeuten alle drei
 15 Substituenten L^1 , L^2 , L^3 H.

- Bevorzugt bedeuten die Reste R^1 , R^2 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Amino- C_{2-4} -alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{2-4} -alkyl oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-4} -alkyl-, Phenyl oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, wobei
 20 in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können, und wobei der Phenylrest ein- oder mehrfach mit dem zuvor definierten Rest R^{12} und/oder einfach mit Nitro substituiert
 25 sein kann.

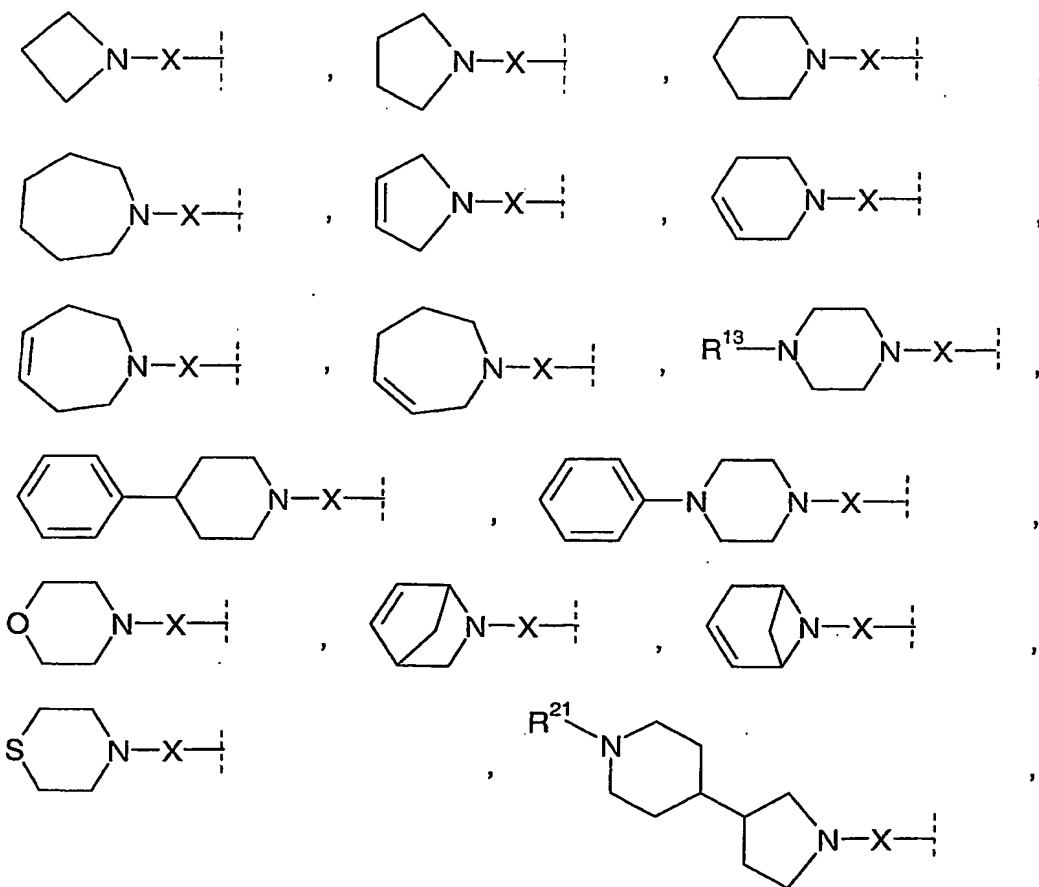
- Ganz besonders bevorzugt bedeuten die Reste R^1 , R^2 unabhängig voneinander C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, wobei einer der Reste
 30 R^1 , R^2 auch H bedeuten kann.

- Weiterhin bevorzugt bilden R^1 und R^2 derart eine Alkylen-Brücke, dass R^1R^2N - eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepinyl, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert sein kann, Morpholin und Thiomorpholin bedeutet, wobei gemäß der allgemeinen Definition von R^1 und R^2 ein- oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und/ oder die zuvor genannten Gruppen in einer gemäß der allgemeinen Definition von R^1 und R^2 angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann.

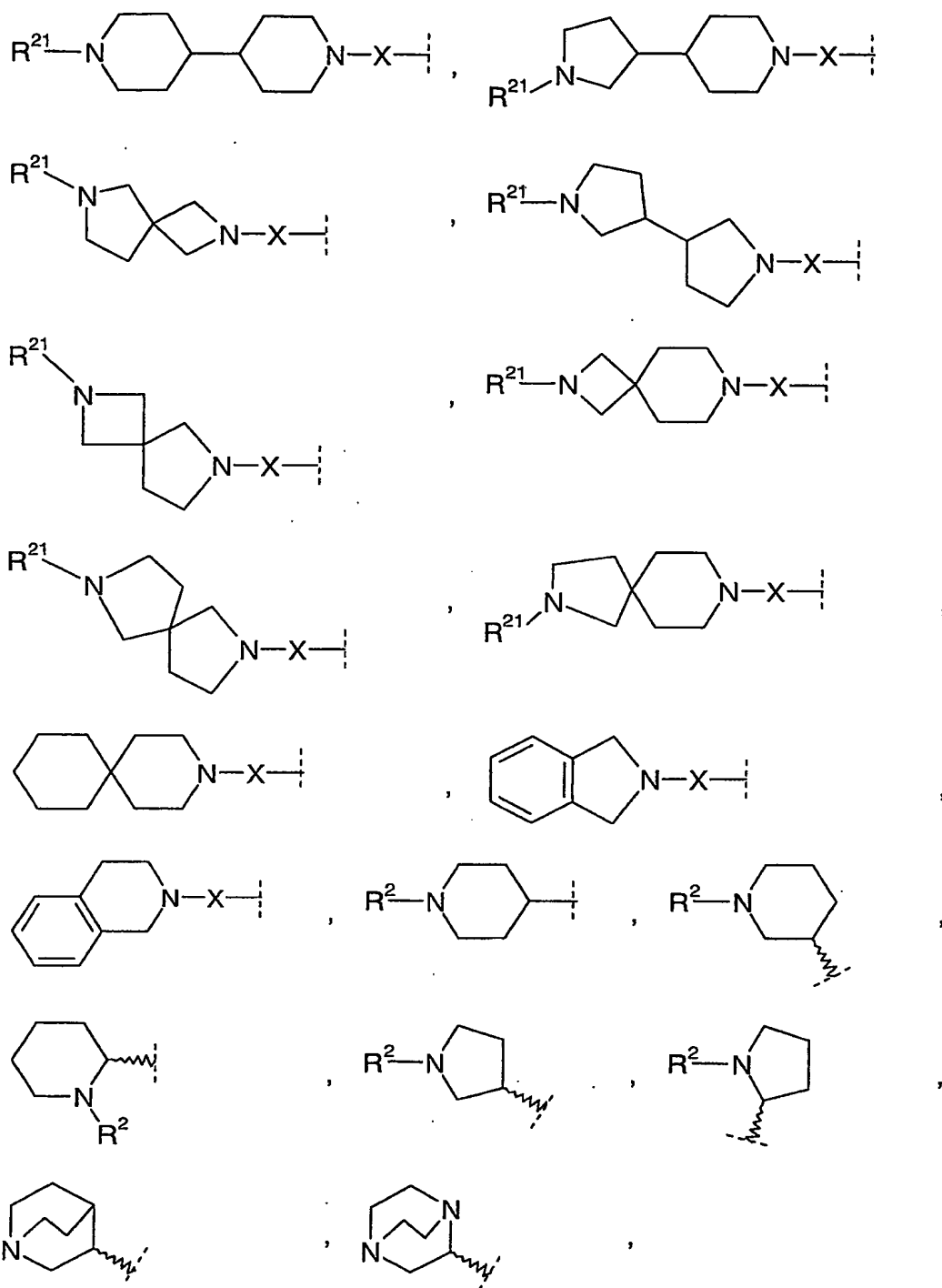
Besonders bevorzugt besitzt die Gruppe



- 10 eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln



31/334



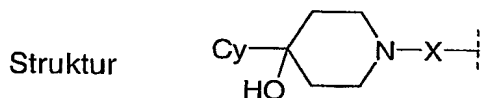
worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus durch R^{14} ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich

einfach mit Nitro substituiert sein kann.

Ganz besonders bevorzugt sind die zuvor beschriebenen Gruppen R^1R^2N -, in denen R^1 und R^2 mit dem N-Atom der Gruppe R^1R^2N - einen Pyrrolidin, Piperidin
 5 oder 2,5-Dihydro-1H-pyrrol-Ring bilden, der wie angegeben substituiert sein kann.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R^{14} sind C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Cycloalkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino- C_{1-3} -alkyl-, Amino, (C_{1-4} -Alkyl)-amino-,
 10 Di-(C_{1-4} -Alkyl)-amino-, Phenyl, Phenyl-oxy-, Pyridinyl, Pyridinyl-oxy.

Eine hiervon bevorzugte, mit der Gruppe Cy substituierte Piperidin-Gruppe besitzt die



worin Cy vorzugsweise Phenyl bedeutet, das

15 wie angegeben substituiert sein kann.

Vorzugsweise weist die Alkylen-Brücke X keine oder maximal eine $-NR^4$ - Gruppe auf. Die Position der NR^4 -Gruppe innerhalb der Alkylenbrücke X ist vorzugsweise derart gewählt, dass zusammen mit der Aminogruppe NR^1R^2 oder einer anderen
 20 benachbarten Aminogruppe keine Aminalfunktion gebildet wird oder zwei N-Atome miteinander benachbart sind. Daher weist die Alkylen-Brücke für den Fall, dass eine $-CH_2$ -Gruppe durch $-NR^4$ - ersetzt ist, vorzugsweise die Bedeutung C_{2-7} -Alkylen- NR^4 - C_{0-5} -Alkylen auf, wobei die Brücke X neben dem N-Atom maximal 7 Brücken-C-Atome aufweist und wobei die C-Atome in der angegebenen Weise
 25 substituiert sein können.

Bevorzugt bedeutet X eine Einfachbindung oder eine unverzweigte Brücke ausgewählt aus C_{1-6} -Alkylen, C_{2-6} -Alkenylen, C_{2-6} -Alkinylen, C_{1-6} -Alkylenoxy, Carbonyl, Carbonyl- C_{1-6} -Alkylen oder C_{1-6} -Alkylen-amino-, worin die Aminogruppe
 30 mit R^4 substituiert sein kann, wobei ein oder zwei C-Atome gemäß der in der allgemeinen Definition von X angegebenen Weise substituiert sein können

und/oder die Alkylen-Brücke mit R^1 in der angegebenen Weise verbunden sein kann.

Besonders bevorzugt bedeutet X eine Einfachbindung, Carbonyl oder eine
5 Alkylen-Brücke ausgewählt aus Methylen, 1,2-Ethylen, 1,3-Propylen und 1,4-Butylen, worin ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest und/oder jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein-
10 oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

Sind in der Gruppe X ein oder zwei C-Atome mit einem Hydroxy- und/oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest substituiert, so ist das substituierte C-Atom vorzugsweise nicht
15 unmittelbar mit einer Amino-Gruppe, insbesondere $-NR^1R^2$ oder $-NR^4$ -, benachbart.

Eine ganz besonders bevorzugte Bedeutung der Brücke X ist eine Einfachbindung, $-CH_2-$ oder $-CH(CH_3)-$.

20 Für den Fall, dass in der Brücke Z eine $-CH_2-$ -Gruppe durch $-NR^5-$ ersetzt ist, ist die Position der NR^5 -Gruppe innerhalb der Gruppe Z vorzugsweise derart gewählt, dass zusammen mit der Aminogruppe $-NR^3-$ oder einer anderen benachbarten Aminogruppe keine Aminalfunktion gebildet wird oder zwei N-Atome miteinander
25 benachbart sind.

Bevorzugte Bedeutungen der Brücke Z sind Methylen, 1,2-Ethylen, 1,3-Propylen, 1,4-Butylen, Methylenoxy, 1,2-Ethylenoxy, 1,3-Propylenoxy und 1,4-Butylenoxy, worin ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-,
30 ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest und/oder jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und wobei R^3 mit Z

34/334

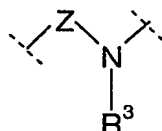
unter Einschluss des mit R^3 verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann.

- 5 Sind in der Gruppe Z ein oder zwei C-Atome mit einem Hydroxy- und/oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest substituiert, so ist das substituierte C-Atom vorzugsweise nicht unmittelbar mit einer Amino-Gruppe, insbesondere $-NR^3$ - oder $-NR^5$ -, benachbart.

- 10 Besonders bevorzugt ist Z ausgewählt aus der Gruppe $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$ und $-CH_2-O-$, insbesondere $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH(CH_3)-CH_2-$.

Ferner ist Z gemäß einer besonders bevorzugten Bedeutung derart mit R^3 verbunden

ist, dass die Gruppe der Teilformel



eine Bedeutung

- 15 ausgewählt aus 1,3-Pyrrolidinylen, 1,3-Piperidinylen, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1,3-ylen und 3-Hydroxy-1,3-piperidinylen besitzt.

- 20 Vorzugsweise ist der Rest R^3 ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxy-n-propyl oder 2-Hydroxy-1-methyl-ethyl, wobei in den genannten Gruppen ein, zwei oder drei H-Atome durch F ersetzt sein können, oder R^3 ist ausgewählt aus der Gruppe H, Amino- C_{2-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{2-3} -alkyl oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl.

- 25 Besonders bevorzugte Bedeutungen des Rests R^3 sind H, Methyl oder Ethyl, insbesondere H oder Methyl.

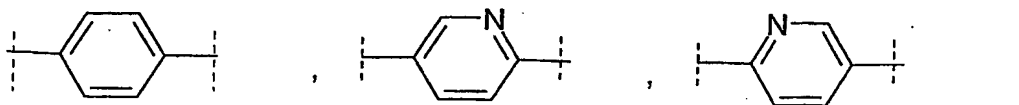
Bevorzugte Bedeutungen der Reste R^4 und/oder R^5 sind H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-6} -cycloalkyl und C_{3-6} -cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, insbesondere H und C_{1-4} -Alkyl.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R^{11} sind C_{1-6} -Cycloalkyl, Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Amino, C_{1-4} -Alkyl-amino- und Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R^{20} sind Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl und Hydroxy- C_{1-3} -alkyl. Besonders bevorzugt bedeutet R^{20} F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder isopropoxy.

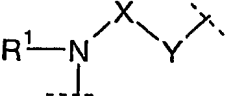
Die Gruppe Y ist vorzugsweise ausgewählt aus der Menge der bivalenten cyclischen Gruppen 1,2-Cyclopropylen, 1,3-Cyclobutylen, 1,3-Cyclopentylene, 1,3-Cyclopentenylene, 1,3- und 1,4-Cyclohexylene, 1,3-Phenylene, 1,4-Phenylene, 1,3- und 1,4-Cyclohexenylene, 1,4-Cycloheptylen, 1,4-Cycloheptenylene, 1,3-Pyrrolidinylen, 1,3-Pyrrolinylen, 1,3-Pyrrolylen, 1,4-Piperidinylen, 1,4-Tetrahydropyridinylen, 1,4-Dihydropyridinylen, 2,4- und 2,5-Pyridinylen oder 1,4-Piperazinylen, wobei die zuvor angeführten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können, und wobei R^1 mit Y und/oder R^3 mit Y gemäß der in der allgemeinen Definition angegebenen Weise verbunden sein kann.

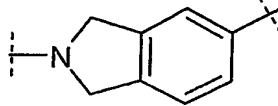
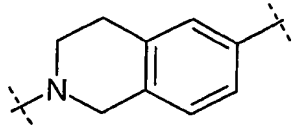
Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe der cyclischen Strukturen bestehend aus:

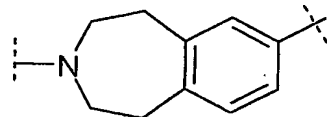


wobei die cyclischen Gruppen ein- oder zweifach, vorzugsweise einfach, mit R^{20} , vorzugsweise mit Halogen, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl und/oder C_{1-4} -Alkoxy, substituiert sein können.

Darüber hinaus kann die Gruppe Y auch mit dem Rest R¹ derart verbunden sein, dass

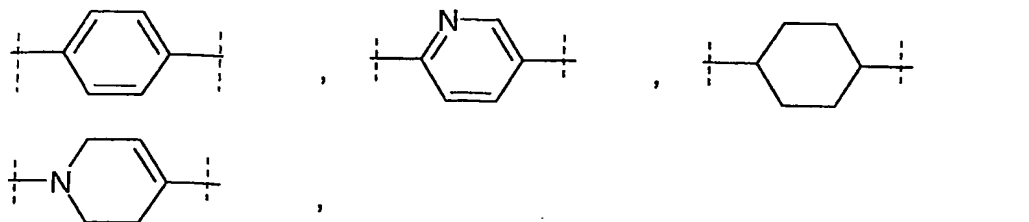
die Gruppe der Teilformel  eine Bedeutung ausgewählt aus

den folgenden Teilformeln , ,

 besitzt.

- Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe A sind ausgewählt aus der Menge der
- 5 bivalenten cyclischen Gruppen 1,2-Cyclopropylen, 1,3-Cyclobutylen, 1,3-Cyclopentylene, 1,3-Cyclopentenylene, 1,3- und 1,4-Cyclohexylene, 1,3- und 1,4-Phenylene, 1,3- und 1,4-Cyclohexenylene, 1,4-Cycloheptylene, 1,4-Cycloheptenylene, 1,3-Pyrrolidinylen, 1,3-Pyrrolinylen, 1,3-Pyrrolylen, 1,4-Piperidinylen, 1,4-Tetrahydropyridinylen, 1,4-Dihydropyridinylen, 2,4- und 2,5-Pyridinylen, 1,4-Piperazinylen, 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-2,7-diyl und 8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3,8-diyl, wobei die zuvor angeführten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰,
 - 10 im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R²¹ substituiert sein können.

Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe A sind ausgewählt aus der Gruppe der cyclischen Strukturen bestehend aus:

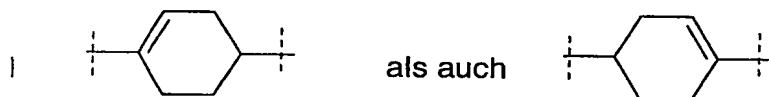


wobei die cyclischen Gruppen ein- oder zweifach, vorzugsweise einfach, mit R^{20} , vorzugsweise mit Halogen, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl und/oder C_{1-4} -Alkoxy, substituiert sein können.

5

In den für Y und/oder A angegebenen bivalenten cyclischen Gruppen sind jeweils auch die spiegelbildlichen Formen, d.h. die Formen, in denen die Verknüpfung mit den benachbarten Gruppen, im Falle von Y mit X und Z sowie im Falle von A mit CO und W, vertauscht ist, umfasst. So bedeutet beispielsweise 1,4-

10 Cyclohexenylen sowohl



Mit den zuvor für die Gruppen Y und A angegebenen bivalenten cyclischen Gruppen sind alle denkbaren Isomere umfasst. Nachfolgend werden zuvor als bevorzugt angegebene Bedeutungen näher erläutert:

15

Die Bedeutung Tetrahydropyridinylen umfasst die Bedeutungen 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-1,4- und -3,6-ylen, 1,2,3,6-Tetrahydropyridin-1,4-, -2,5- und -3,6-ylen, 2,3,4,5-Tetrahydropyridin-2,5- und -3,6-ylen. Die hierbei bevorzugte Bedeutung ist 1,2,3,6-Tetrahydropyridin-1,4-ylen.

20

Die Bedeutung Dihydropyridinylen umfasst die Bedeutungen 1,4- und 1,2-Dihydropyridin-1,4-ylen sowie 1,2-, 1,4-, 1,6-, 2,3-, 2,5-, 3,4-, 4,5- und 5,6-Dihydropyridin-2,5-ylen. Die hierbei bevorzugte Bedeutung ist 1,2-Dihydropyridin-1,4-ylen.

25 Vorzugsweise sind die Gruppen A und/oder B unsubstituiert oder ein- oder zweifach mit R^{20} , besonders bevorzugt unsubstituiert oder einfach mit R^{20} substituiert.

30 Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe B sind gemäß einer ersten Ausführungsform ausgewählt ist aus der Gruppe C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkynyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkenyl-

oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit R²⁰ substituiert sein können, und

- 5 W eine Einfachbindung, -O-, eine C₁₋₄-Alkylen-, C₂₋₄-Alkenylen, C₂₋₄-Alkinylen, C₁₋₄-Alkylenoxy-, Oxy-C₁₋₄-Alkylen-, C₁₋₃-Alkylen-oxy-C₁₋₃-Alkylen-, Imino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-, Imino-C₁₋₄-Alkylen-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-C₁₋₄-Alkylen-, C₁₋₄-Alkylen-imino- oder C₁₋₄-Alkylen-N-(C₁₋₃-alkyl)-imino-Gruppe bedeutet, wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-,
 10 ω -(C₁₋₃-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/ oder C₁₋₃-Alkoxy-Rest und/oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₄-Alkyl-Resten substituiert sein können, und
- k 0 oder 1, insbesondere 1 bedeutet und

- 15 R²⁰ eine der angegebenen Bedeutungen aufweist.

In den vorstehend genannten bevorzugten Bedeutungen für B weist k vorzugsweise den Wert 1 und W vorzugsweise die Bedeutung Einfachbindung, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-, insbesondere Einfachbindung, auf.

20

Besonders bevorzugt bedeutet hierbei die Gruppe B C₃₋₆-Alkynyl, insbesondere C₃₋₆-Alk-1-ynyl, und/oder die Gruppe W eine Einfachbindung, wobei k = 1 ist.

- Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe B gemäß einer zweiten Ausführungsform
 25 sind ausgewählt aus der Menge der cyclischen Gruppen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexanonyl, Cyclohexenyl, Phenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Aziridinyl, Azetidiny, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Pyrrolyl, Piperidinyl, Tetrahydropyridinyl, Dihydropyridinyl, Pyridinyl, Azepanyl, Piperazinyl, 1H-Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl,
 30 Indolyl, Isoindolyl, Chinolinyl, Benzoimidazolyl, Isochinolinyl, Furanyl und Thienyl, wobei die Bindung zur Gruppe W oder gegebenenfalls unmittelbar zur Gruppe A über ein C-Atom des carbocyclischen Teils oder des gegebenenfalls ankondensierten Phenyl- oder Pyridin-Rings oder über ein N- oder C-Atom des heterocyclischen Teils erfolgt, oder B zusammen mit der über eine Doppelbindung

verbundenen Gruppe W ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclopentyliden-methyl, Cyclohexyliden-methyl und Cyclohexanon-4-yliden-methyl, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe B Phenyl, dass ein-, zwei- oder dreifach, vorzugsweise ein- oder zweifach mit R^{20} substituiert ist.

10

Mit den zuvor aufgeführten Bedeutungen für B sind alle denkbaren Isomere der jeweiligen Gruppen umfasst. So sind insbesondere folgende Isomere mit umfasst: Cyclopenten-1-, 3- und 4-yl, Cyclohexanon-4-yl, Cyclohexen-1-, 3- und 4-yl, Cyclohepten-1-, 3-, 4- und 5-yl, Aziridin-1-yl, Azetidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolin-1-yl, Pyrrol-1-yl, Piperidin-1- und 4-yl, Pyridin-2-, -3- und -4-yl, Azepan-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Chinolin-2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-yl, Isochinolin-1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-yl, 1H-Benzimidazol-1-, 2-, 4-, 5-, 6- und 7-yl.

20 Die Bedeutung Pyrazol umfasst die Isomere 1H-, 3H- und 4H-Pyrazol. Bevorzugt bedeutet Pyrazolyl 1H-Pyrazol-1-yl.

Die Bedeutung Imidazol umfasst die Isomere 1H-, 2H- und 4H-Imidazol. Eine bevorzugte Bedeutung von Imidazolyl ist 1H-Imidazol-1-yl.

25

Die Bedeutung Tetrahydropyridin umfasst die Isomere 1,2,3,4-, 1,2,3,6- und 2,3,4,5-Tetrahydropyridin. Bevorzugt bedeutet Tetrahydropyridinyl 1,2,3,4- und 1,2,3,6-Tetrahydropyridin-1-yl.

30 Die Bedeutung Dihydropyridin umfasst die Isomere 1,2-, 1,4-, 2,3-, 2,5- und 4,5-Dihydropyridin. Bevorzugt bedeutet Dihydropyridinyl 1,2- und 1,4-Dihydropyridin-1-yl.

Die Bedeutung Triazol umfasst die Isomere 1H-, 3H- und 4H-[1,2,4]-Triazol sowie

1H-, 2H- und 4H-[1,2,3]-Triazol. Die Bedeutung Triazolyl umfasst daher 1H-[1,2,4]-Triazol-1-, 3- und 5-yl, 3H-[1,2,4]-Triazol-3- und 5-yl, 4H-[1,2,4]-Triazol-3-, 4- und 5-yl, 1H-[1,2,3]-Triazol-1-, 4- und 5-yl, 2H-[1,2,3]-Triazol-2-, 4- und 5-yl sowie 4H-[1,2,3]-Triazol-4- und 5-yl.

5

Der Begriff Tetrazol umfasst die Isomere 1H-, 2H- und 5H-Tetrazol. Die Bedeutung Tetrazolyl umfasst daher 1H-Tetrazol-1- und 5-yl, 2H-Tetrazol-2- und 5-yl sowie 5H-Tetrazol-5-yl.

- 10 Die Bedeutung Indol umfasst die Isomere 1H- und 3H-Indol. Der Begriff Indolyl bedeutet bevorzugt 1H-Indol-1-yl.

Die Bedeutung Isoindol umfasst die Isomere 1H- und 2H-Isoindol. Der Begriff Isoindolyl bedeutet bevorzugt 2H-Isoindol-2-yl.

15

Generell kann die Bindung an eine der zuvor genannten heterocyclischen Gruppen, insbesondere an eine Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Tetrahydropyridinyl-, Dihydropyridinyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Indolyl- oder Isoindolyl-Gruppe, über ein C-Atom oder gegebenenfalls ein N-Atom einer Imin-Funktion erfolgen.

20

Die Gruppe B ist vorzugsweise unsubstituiert, ein-, zwei- oder dreifach mit R^{20} substituiert. Besonders bevorzugt ist B ein- oder zweifach mit R^{20} substituiert. Für den Fall, dass B ein substituierter sechsgliedriger Ring ist, befindet sich vorzugsweise ein

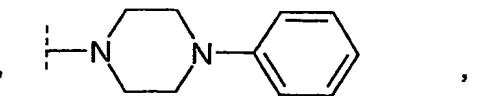
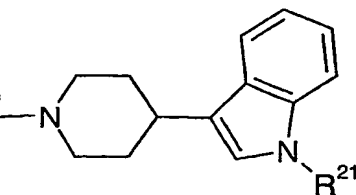
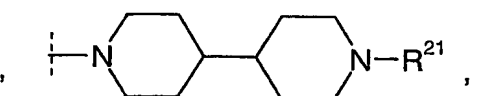
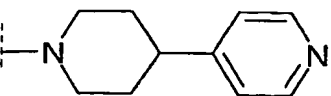
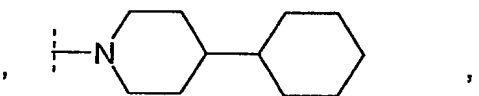
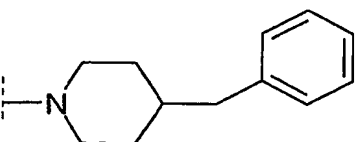
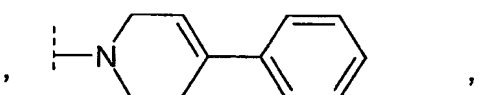
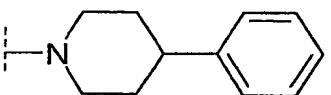
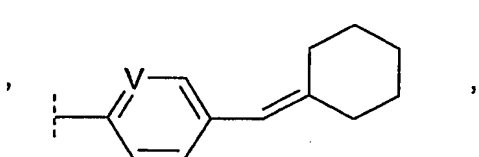
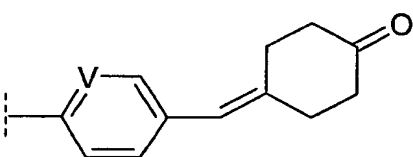
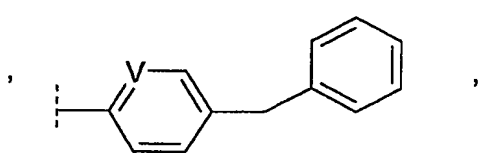
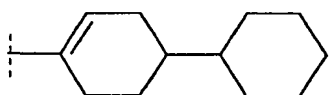
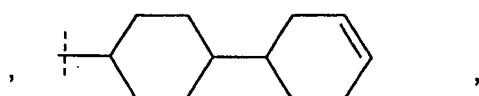
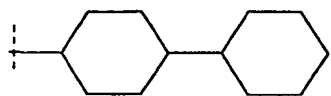
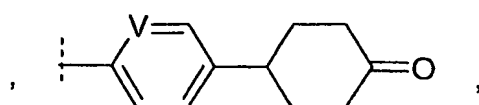
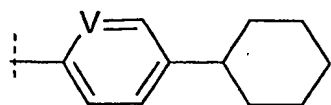
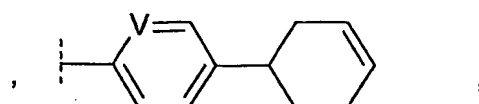
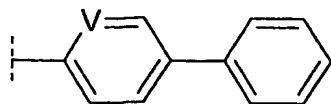
Substituent in para-Position zur Bindung der Gruppe $A-\left[\text{---} W \text{---} \right]_k$

25

Der Index k kann die Werte 0 oder 1 annehmen. Im bevorzugten Fall $k = 1$ besitzt die Brücke W die angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise die Bedeutungen Einfachbindung, $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=-$. Bevorzugte Bedeutungen der Teilformel -A-W-B sind ausgewählt aus den in der nachfolgenden Liste aufgeführten Strukturen, wobei V ein C- oder ein N-Atom, vorzugsweise ein C-Atom bedeutet, und die aufgeführten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-

30

Atomen mit R^{20} und im Falle von Phenyl- oder Phenylengruppen auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können:



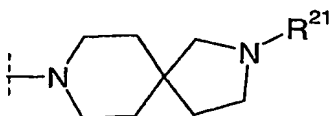
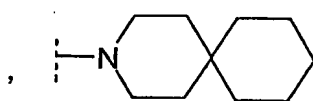
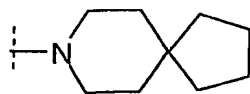


Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, in denen $k = 1$ und W eine Einfachbindung bedeuten.

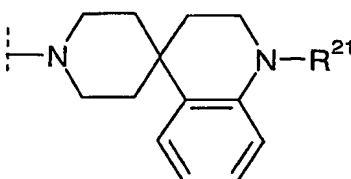
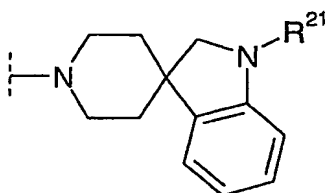
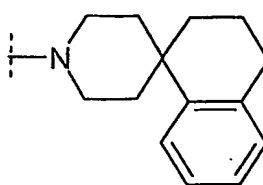
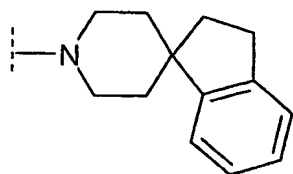
- 5 Der Index k kann auch den Wert 0 annehmen. Gemäß einer ersten Untervariante hierzu ist die Gruppe A mit der Gruppe B über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems verbunden, wobei die Gruppe A eine gesättigte 5- bis 7-gliedrige und die Gruppe B eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige carbo- oder heterocyclische Gruppe bedeuten, und wobei die
- 10 heterocyclischen Gruppen jeweils ein N-, O- oder S-Atom aufweisen, und wobei an eine 5- bis 7-gliedrige Gruppe B über zwei benachbarte C-Atome ein Phenyl- oder Pyridin-Ring ankondensiert sein kann, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines ankondensierten Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können.
- 15

Bevorzugte Bedeutungen der Teilformel -A-W-B gemäß dieser zweiten Untervariante sind ausgewählt aus den in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Strukturen, wobei die aufgeführten cyclischen Gruppen ein- oder

20 mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} und im Falle des Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können:

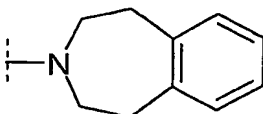
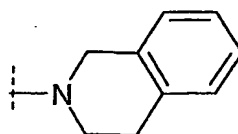
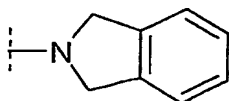


43/334



Gemäß einer zweiten Untervariante zu dem Fall $k = 0$ ist die Gruppe B mit der Gruppe A über zwei gemeinsame, benachbarte Atome unter Ausbildung eines kondensierten, bicyclischen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen, 8- bis 12-gliedrigen Ringsystems verbunden, das ein oder mehrere gleiche oder verschiedene Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S aufweisen kann, und wobei das bicyclische Ringsystem ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines ankondensierten Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein kann.

Bevorzugte Bedeutungen der Teilformel -A-W-B gemäß dieser ersten Untervariante sind ausgewählt aus den in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Strukturen, wobei die aufgeführten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} und im Falle des Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können.



Diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind bevorzugt, in denen eine oder mehrere der Gruppen, Reste, Substituenten und/oder Indizes eine der zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R^{20} sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy

- 5 Insbesondere sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen

10 Y, A unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen 1,4-Phenylene, 1,4-Cyclohexylene, 1,4-Cyclohexenylen, 1,4-Piperidinylen, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-1,4-ylene, 2,5-Pyridinylen und 1,4-Piperazinylen, wobei A auch mit R^3 gemäß Anspruch 3 verbunden sein kann, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können,

15

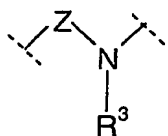
20 B Phenyl oder Cyclohexyl, wobei die genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit R^{20} und/oder der Phenylring zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können, wobei R^{20} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, und

k den Wert 1 besitzt,

25 W eine Einfachbindung, $-CH_2-$ oder $-CH=$ ist, und

Z $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$ oder $-CH_2-O-$ bedeutet oder

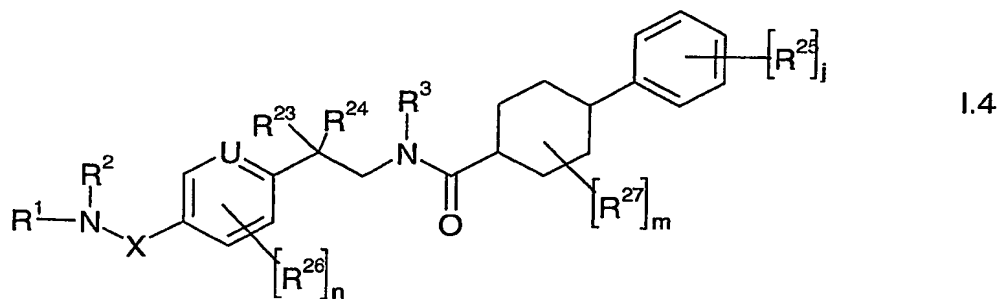
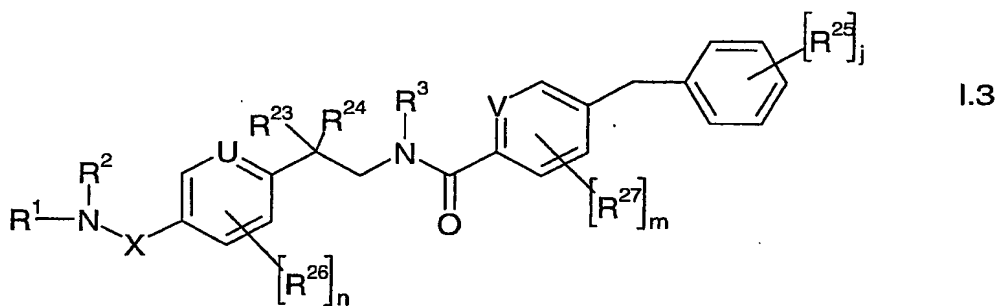
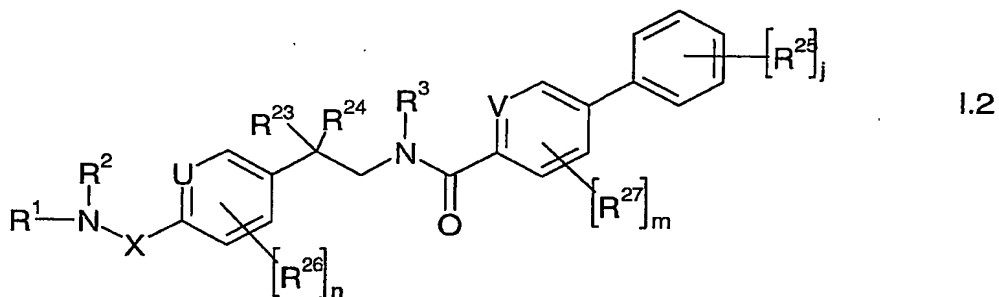
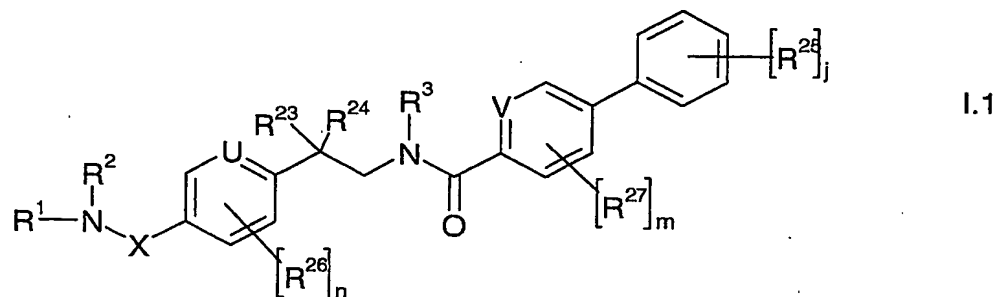
30 derart mit R^3 verbunden ist, dass die Gruppe der Teilformel

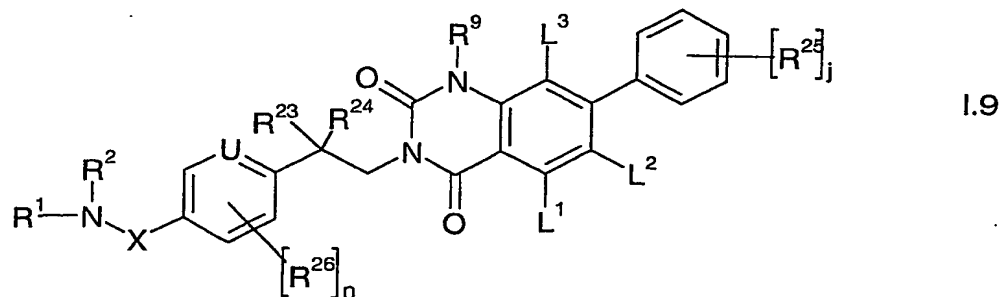
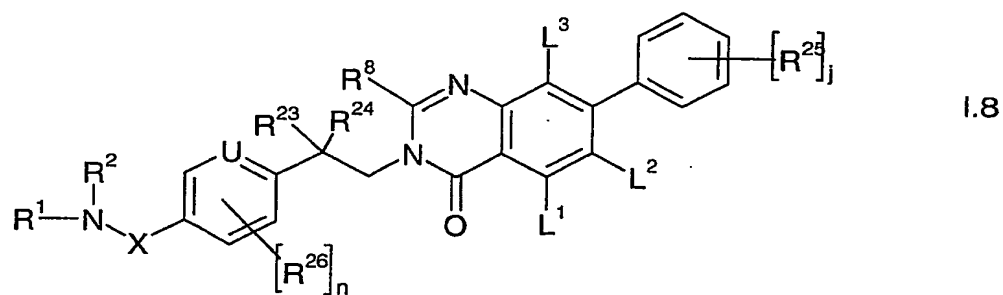
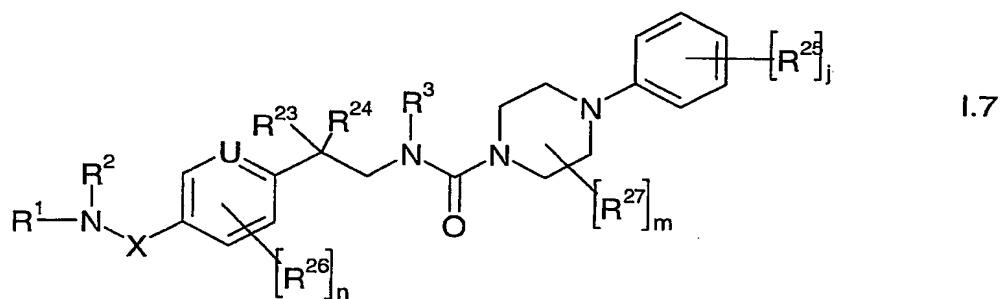
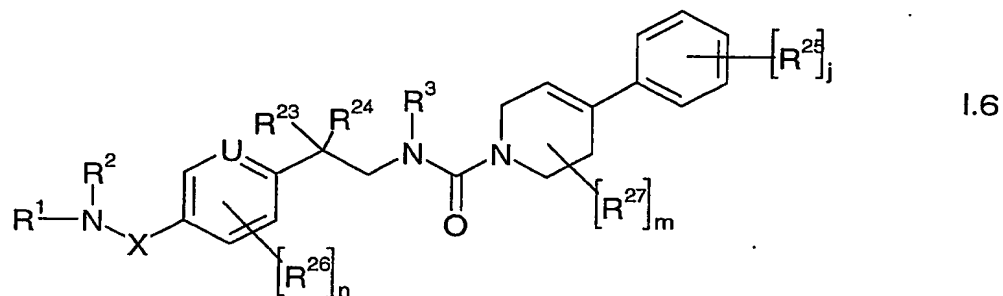
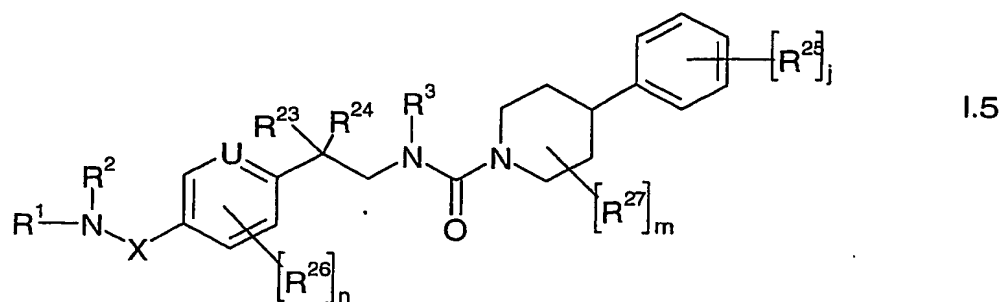


der Formel I eine Bedeutung ausgewählt aus

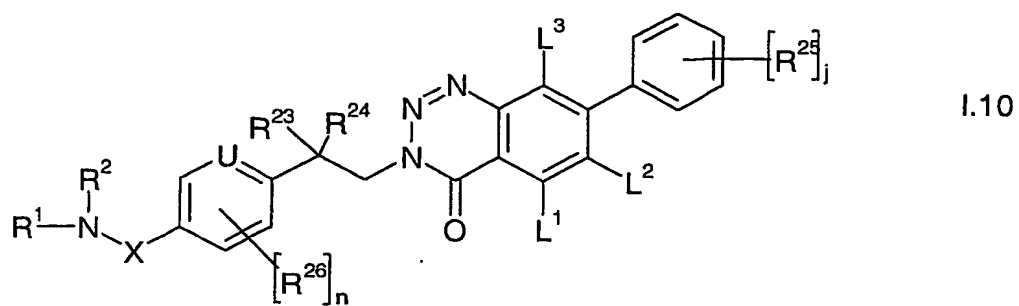
1,3-Pyrrolidinylen und 1,3-Piperidinylen besitzt.

- Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind in der folgenden
- 5 Gruppe der Formeln I.1 bis I.14 aufgeführt:

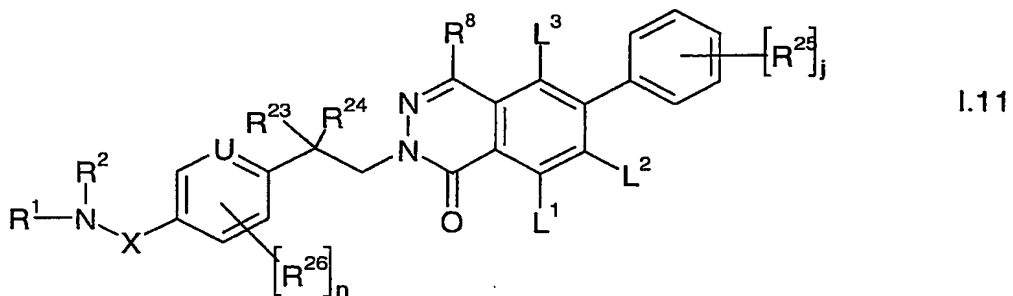




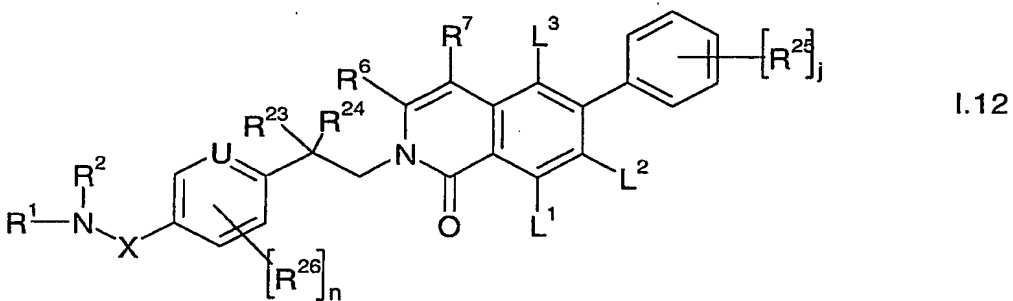
47/334



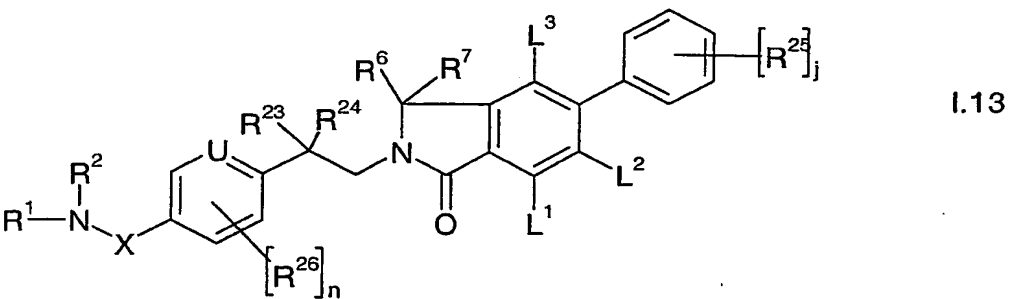
I.10



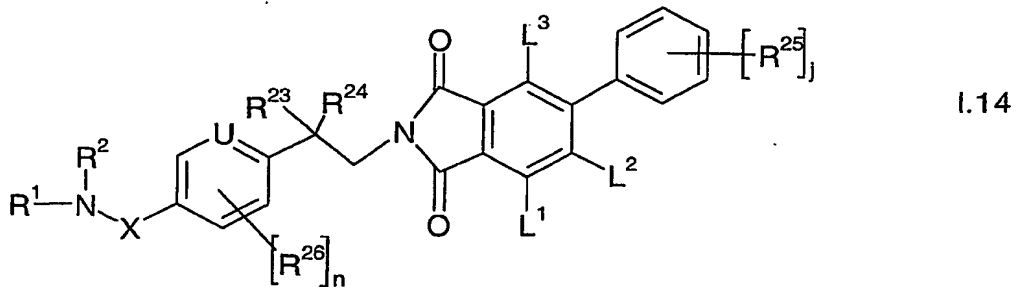
I.11



I.12



I.13



I.14

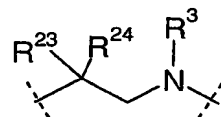
worin

U, V unabhängig voneinander C oder N,

- 5 R^{23} , R^{24} unabhängig voneinander H, F, Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, iso-Propyl oder n-Propyl bedeuten,

wobei in den Formeln I.1 bis I.6 R^{24} derart mit R^3 verbunden sein

kann, dass die Gruppe der Teilformel



eine Bedeutung ausgewählt aus 1,3-Pyrrolidinylen und 1,3-Piperidinylen besitzt, und

10

R^{25} ,

R^{26} , R^{27}

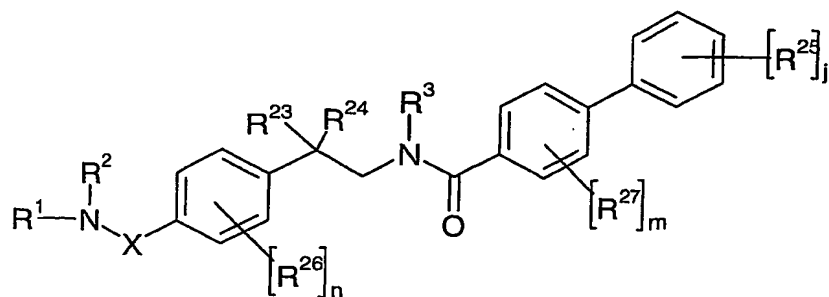
unabhängig voneinander eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen oder im Falle einer Phenylgruppe auch einfach Nitro, wobei mehrfach vorkommende Reste R^{25} , R^{26} , R^{27} gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können, und

15

j 0, 1, 2, 3 oder 4 ist und

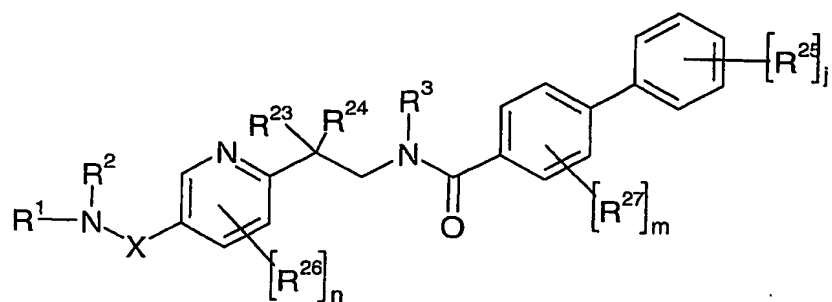
20 m, n unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen gemäß der obigen Formeln I.1, I.2, I.8, I.10 und I.12. Insbesondere können ganz besonders bevorzugte Verbindungen durch folgende Formeln beschrieben werden

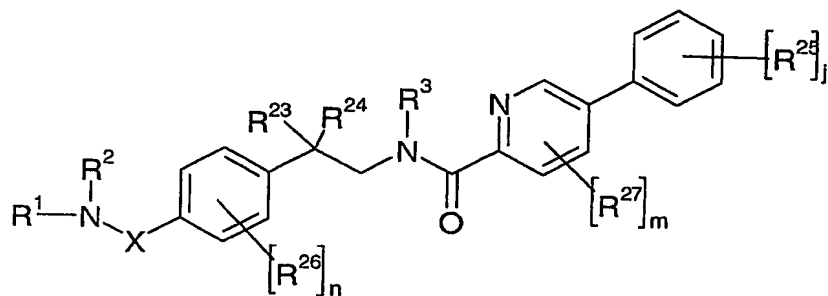


I.1a

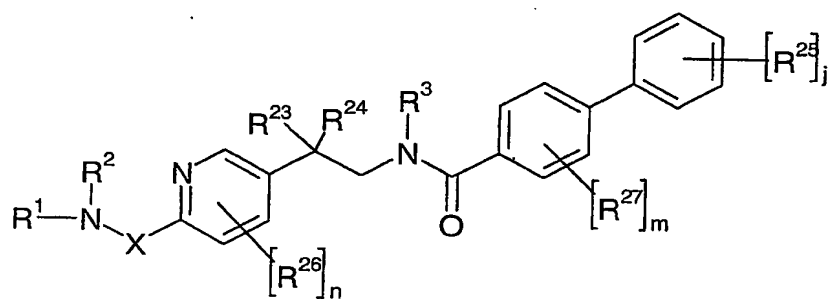
49/334



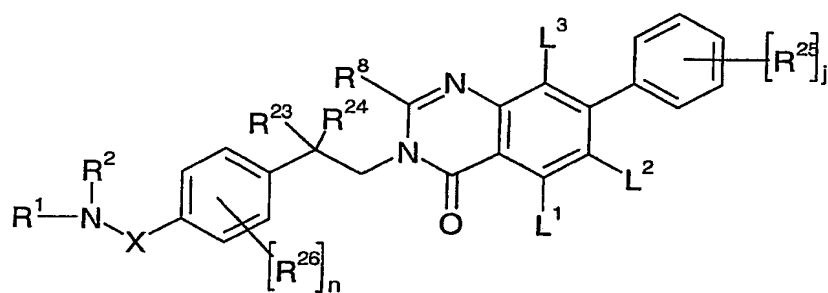
1.1b



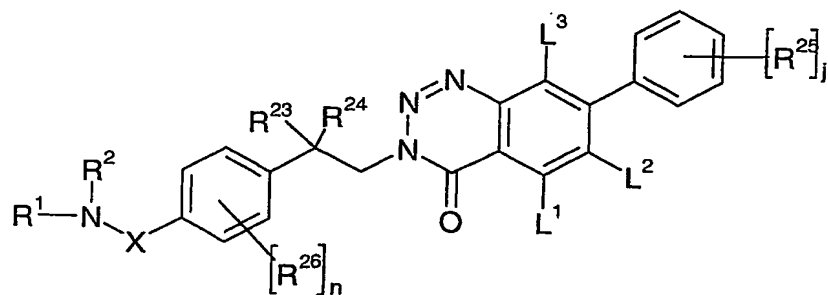
1.1c



1.2a

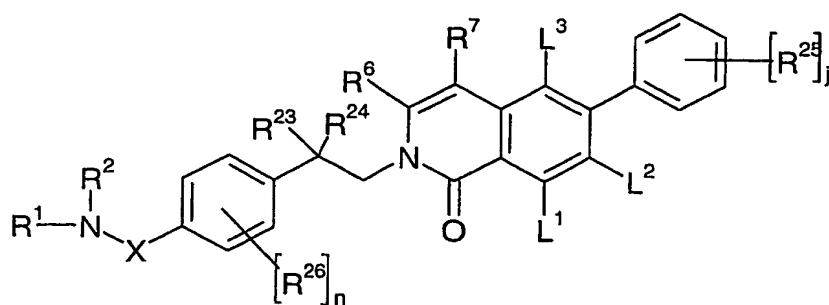


1.8a



1.10a

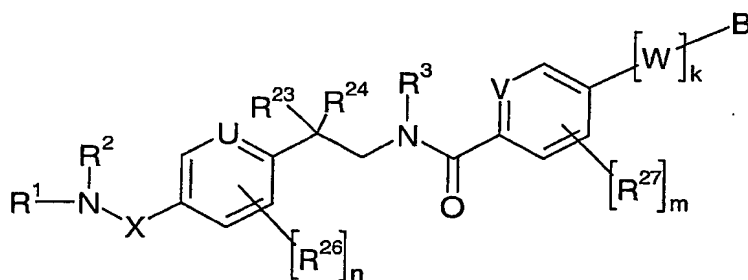
50/334



I.12a

wobei die Reste und Substituenten die zuvor und nachfolgend angeführten Bedeutungen aufweisen.

5 Weiterhin sind erfindungsgemäß Verbindungen der folgenden Teilformel



I.15

bevorzugt, worin

10 B ausgewählt ist aus der Gruppe C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkenyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit R²⁰ substituiert
15 sein können, und

W eine Einfachbindung, -O-, eine C₁₋₄-Alkylen-, C₂₋₄-Alkenylen, C₂₋₄-Alkinylen, C₁₋₄-Alkylenoxy-, Oxy-C₁₋₄-Alkylen-, C₁₋₃-Alkylen-oxy-C₁₋₃-Alkylen-, Imino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-, Imino-C₁₋₄-Alkylen-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-C₁₋₄-Alkylen-, C₁₋₄-Alkylen-imino- oder C₁₋₄-Alkylen-N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-Gruppe bedeutet, wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig
20

voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/ oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest und/oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und

5

k 0 oder 1 bedeutet.

Ferner sind gemäß dieser Ausführungsform solche Verbindungen bevorzugt, in denen die Gruppe B C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkynyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkynyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit R^{20} substituiert sein können, und/ oder

W eine Einfachbindung, -O-, Imino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-imino- bedeutet, wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/ oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest und/oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4} -Alkyl-Resten substituiert sein können und $K = 1$ ist.

Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe -W-B gemäß dieser Ausführungsform sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-8} -Alkyl, - $C\equiv C$ - C_{1-6} -Alkyl, - $CH=CH$ - C_{1-6} -Alkyl, -O- C_{1-6} -Alkyl, -NH(C_{1-6} -Alkyl) und -N(C_{1-6} -Alkyl)(C_{1-3} -Alkyl), insbesondere ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{3-8} -Alkyl, - $C\equiv C$ - C_{3-6} -Alkyl, - $CH=CH$ - C_{3-6} -Alkyl, -O- C_{3-6} -Alkyl, -NH(C_{3-6} -Alkyl) und -N(C_{3-6} -Alkyl)(C_{1-3} -Alkyl).

Diejenigen der zuvor als bevorzugt beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere der Teilformeln I.1 bis I.15, sind besonders bevorzugt, in denen die Reste R^1 , R^2 , R^3 , L^1 , L^2 , L^3 und/oder Gruppe X eine der jeweils als bevorzugt angegebenen Bedeutungen besitzen.

Insbesondere sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen besonders bevorzugt, in denen X ausgewählt ist aus - CH_2 -, - $CH(CH_3)$ - oder - $C(CH_3)_2$ -.

Ferner sind diejenigen der Verbindungen der Teilformeln I.1 bis I.15 besonders bevorzugt, in denen

- a) die Gruppe U ein N-Atom und die Gruppe V ein C-Atom, oder
- b) die Gruppe U ein C-Atom und die Gruppe V ein N-Atom, oder
- 5 c) beide Gruppen U und V jeweils ein C-Atom bedeuten.

In besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen die Substituenten R^{25} , R^{26} , R^{27} unabhängig voneinander eine Bedeutung ausgewählt aus F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, 10 iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy, im Falle der Substitution einer Phenylgruppe auch einfach Nitro, wobei mehrfach vorkommende Reste R^{25} , R^{26} , R^{27} gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können, und j 0, 1 oder 2 ist, und m, n unabhängig voneinander 0 oder 1 sind.

15

Bevorzugte Bedeutungen der Reste R^6 , R^7 , R^8 und/oder R^9 in den als bevorzugt beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen sind unabhängig voneinander H, Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, iso-Propyl oder n-Propyl, im Falle R^6 , R^7 auch F.

20 Besonders bevorzugte Einzelverbindungen sind ausgewählt aus der Gruppe

- (1) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (2) 3-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-*p*-tolyl-3*H*-chinazolin-4-on
- (3) 3-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-(4-trifluormethyl-phenyl)-3*H*-chinazolin-4-on
- (4) 7-(4-Methoxy-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (5) 7-(3,4-Dichlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (6) 7-(4-Fluor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-

ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on

- (7) 7-(4-Ethyl-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (8) 2-Methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-3*H*-chinazolin-4-on
- (9) 2-Methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-*p*-tolyl-3*H*-chinazolin-4-on
- (10) 7-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (11) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-1*H*-chinazolin-2,4-dion
- (12) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-((*S*)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-chinazolin-4-on
- (13) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (14) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (15) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (16) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazin-4-on
- (17) 5-(4-Fluor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-isoindole-1,3-dion
- (18) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (19) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (20) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

- (21) 4'-Methoxy-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (22) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-amid
- (23) 4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (24) 4-Methylphenyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (25) 4-(4-Chlor-phenyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (26) 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (27) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amid
- (28) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-amid
- (29) 4-Cyclohexyl-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (30) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(3-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (31) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-3*H*-chinazolin-4-on
- (32) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amid
- (33) 7-(3-Methoxy-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (34) 4-(4-Oxo-cyclohexyl)-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

- (35) 4-Cyclohexyl-1-cyclohexylcarbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (36) 4-Benzyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (37) 4-Cyclohexyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (38) 4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (39) 4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (40) 4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (41) 4-Phenyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (42) (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-methanon
- (43) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amid
- (44) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethyl]-amid
- (45) 4-Benzyl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (46) 4-(4-Oxo-cyclohexylidenmethyl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (47) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(2-fluor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (48) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on

- (49) 4-Piperidin-1-yl-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (50) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-benzo[d][1,2,3]triazin-4-on
- (51) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-chinazolin-4-on
- (52) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(3-aza-spiro[5.5]undec-3-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-benzo[d][1,2,3]triazin-4-on
- (53) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-chinazolin-4-on
- (54) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-(2-{4-[4-(pyridin-2-yloxy)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-ethyl)-3*H*-chinazolin-4-on
- (55) 6-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-2*H*-isochinolin-1-on
- (56) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(3-brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (57) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(3-methyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (58) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(1-ethyl-piperidin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (59) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (60) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (61) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (62) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure (2-{4-[(diisopropylamino)-methyl]-phenyl}-ethyl)-amid

- (63) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[3-brom-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (64) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(2-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (65) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (66) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (67) 4-Pent-1-ynyl-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (68) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-ethyl]-amid
- (69) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(1-pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-ethyl]-amid
- (70) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-nitro-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (71) 2',4'-Dichlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (72) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(3-amino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (73) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(2-aminomethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (74) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(2-methyl-2,6-diaza-spiro[3.4]oct-6-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (75) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yl)-ethyl]-amid
- (76) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(3-ethyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

- (77) 4'-Brom-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (78) 4-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (79) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (80) 4'-Brom-3-fluor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[3-brom-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (81) 4'-Chlor-2-fluor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (82) 4'-Ethyl-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (83) [1-(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-tert-butylester
- (84) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(2-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (85) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (86) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure (2-{4-[(cyclopropylmethyl-amino)-methyl]-phenyl}-ethyl)-amid
- (87) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (88) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-{[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-phenyl)-ethyl]-amid
- (89) [1-(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester
- (90) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(2,6-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

- (91) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-azetidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (92) 3,4'-Dichloro-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (93) 4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (94) 4'-Chlor-3-fluor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (95) 2'-Fluor-4'-chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (96) 5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (97) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (98) 4'-Brom-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (99) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

Ganz besonders bevorzugt sind die zuvor angeführten Einzelverbindungen der Formeln (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25), (25), (26), (27), (28), (29), (30),
5 (47) sowie (50) bis (99).

Im folgenden werden Begriffe, die zuvor und nachfolgend zur Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, näher definiert.

- 10 Die Bezeichnung Halogen bezeichnet ein Atom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und I.

Die Bezeichnung C_{1-n} -Alkyl, wobei n einen Wert von 3 bis 8 besitzt, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, tert-Pentyl,
5 n-Hexyl, iso-Hexyl, etc..

Die Bezeichnung C_{1-n} -Alkylen, wobei n einen Wert von 1 bis 8 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylen ($-CH_2-$),
10 Ethylen ($-CH_2-CH_2-$), 1-Methyl-ethylen ($-CH(CH_3)-CH_2-$), 1,1-Dimethyl-ethylen ($-C(CH_3)_2-CH_2-$), n-Prop-1,3-ylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-$), 1-Methylprop-1,3-ylen ($-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$), 2-Methylprop-1,3-ylen ($-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$), etc., sowie die entsprechenden spiegelbildlichen Formen.

15 Der Begriff C_{2-n} -Alkenyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und mindestens einer C=C-Doppelbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, iso-Propenyl, 1,3-Butadienyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 3-
20 Methyl-2-butenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 2,4-Hexadienyl, 5-Hexenyl etc..

Der Begriff C_{1-n} -Alkoxy bezeichnet eine $-O-C_{1-n}$ -Alkyl-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-
25 Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, neo-Pentoxy, tert-Pentoxy, n-Hexoxy, iso-Hexoxy etc..

Der Begriff C_{1-n} -Alkylthio bezeichnet eine $-S-C_{1-n}$ -Alkyl-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylthio, Ethylthio,
30 n-Propylthio, iso-Propylthio, n-Butylthio, iso-Butylthio, sec-Butylthio, tert-Butylthio, n-Pentylthio, iso-Pentylthio, neo-Pentylthio, tert-Pentylthio, n-Hexylthio, iso-Hexylthio, etc..

Der Begriff C_{1-n} -Alkylcarbonyl bezeichnet eine $-C(=O)-C_{1-n}$ -Alkyl-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl, iso-Butylcarbonyl, sec-Butylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl, n-Pentylcarbonyl, iso-Pentylcarbonyl, neo-Pentylcarbonyl, tert-Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1.]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyl, Norbonyl, Norcaryl, Adamantyl, etc..

Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkylcarbonyl bezeichnet eine $-C(=O)-C_{3-n}$ -Cycloalkyl-Gruppe, worin C_{3-n} -Cycloalkyl wie oben definiert ist.

Der Begriff Aryl bezeichnet ein carbocyclisches, aromatisches Ringsystem, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Fluorenyl, Indenyl, Pentalenyl, Azulenyl, Biphenylenyl, etc..

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff Heteroaryl bezeichnet ein heterocyclisches, aromatisches Ringsystem, das neben mindestens einem C-Atom ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S umfasst. Beispiele solcher Gruppen sind Furanyl, Thiophenyl (Thienyl), Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,5-Triazolyl, Pyranlyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl (Thianaphthenyl), Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyl, Chinozilanyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxalanyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Azepinyl, Diazepinyl, Acridinyl, etc.. Der Begriff Heteroaryl umfasst auch die partiell hydrierten heterocyclischen, aromatischen Ringsysteme, insbesondere die

oben aufgezählt sind. Beispiele solcher partiell hydrierten Ringsysteme sind 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Pyrolinyl, Pyrazolinyl, Indolinyl, Oxazolidinyl, Oxazoliny, Oxazepinyl, etc..

- 5 Begriffe, wie Aryl- C_{1-n} -alkyl, Heteroaryl- C_{1-n} -alkyl, etc. bezeichnen C_{1-n} -Alkyl, wie oben definiert, das mit einer Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe substituiert ist. Manche der zuvor angeführten Begriffe können mehrfach in der Definition einer Formel oder Gruppe verwendet werden und besitzen jeweils unabhängig voneinander eine der angegebenen Bedeutungen.

10

Der Begriff "ungesättigte carbocyclische Gruppe" oder "ungesättigte heterocyclische Gruppe", wie er insbesondere in der Definition der Gruppe Cy verwendet wird, umfasst neben den vollständig ungesättigten Gruppen auch die entsprechenden, lediglich teilweise ungesättigten Gruppen, insbesondere ein- und

15 zweifach ungesättigte Gruppen.

- Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet, dass die so bezeichnete Gruppe entweder unsubstituiert oder ein- oder mehrfach mit den angegebenen Substituenten substituiert ist. Falls die betreffende
- 20 Gruppe mehrfach substituiert ist, so können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

- Die zuvor beschriebenen Reste und Substituenten können in der beschriebenen Weise ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein. Bevorzugte fluorierte
- 25 Alkylreste sind Fluormethyl, Difluormethyl und Trifluormethyl. Bevorzugte fluorierte Alkoxyreste sind Fluormethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy. Bevorzugte fluorierte Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylgruppen sind Trifluormethylsulfinyl und Trifluormethylsulfonyl.

- 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure,

Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie

5 z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen nach dem zuvor beschriebenen und nachfolgend näher erläuterten erfindungsgemäßen

10 Herstellungsverfahren erhalten.

Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren zur ersten Gruppe der bevorzugten Ausführungsformen, d.h. derjenigen Verbindungen, in denen die Gruppe A und der Rest R^3 nicht unmittelbar miteinander verbunden ist,

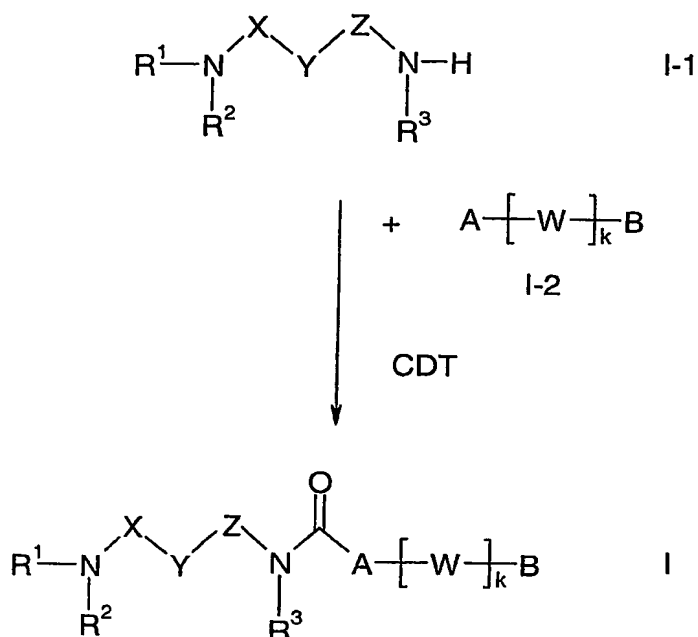
15 unterscheidet grundsätzlich zwei Anwendungsfälle.

Vom ersten Fall werden diejenigen Verbindungen der Formel I erfasst, in denen die Gruppe A eine über ein Stickstoffatom mit der Carbonsäureamid-Gruppe verbundene Stickstoff-heterocyclische Gruppe darstellt, die neben dem

20 Stickstoffatom auch ein oder weitere Heteroatome ausgewählt aus N, O und S aufweisen kann. Die Umsetzung des Amins der Formel I-1 mit dem sekundären Amin der Formel I-2 ist in dem nachfolgenden allgemeinen Reaktionsschema dargestellt:

64/334

Reaktionsschema 1:

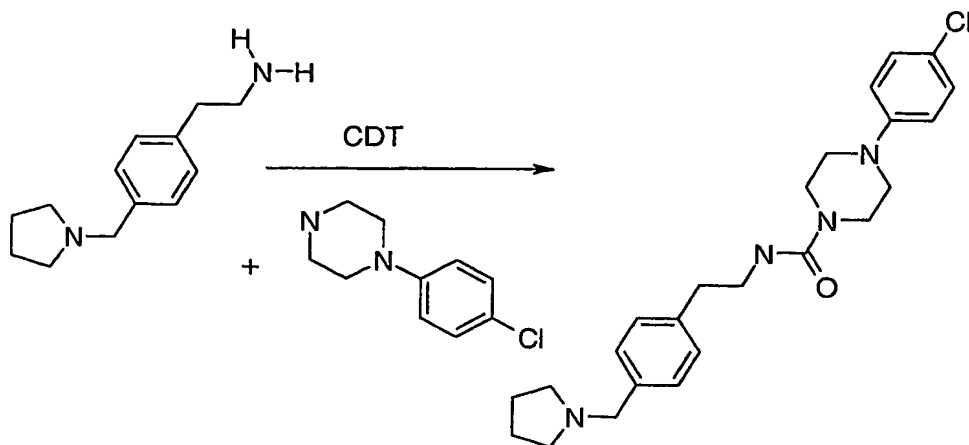


- Vorzugsweise wird zuerst die Amin-Verbindung der Formel I-1 mit CDT (1,1'-
- 5 Carbonyldi-(1,2,4-triazol)) in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umgesetzt und anschließend die Reaktionsmischung mit der Amin-Verbindung der Formel I-2 weiter umgesetzt, wobei die mindestens eine Base vor und/oder nach der Umsetzung der Amin-Verbindung mit CDT der Reaktionsmischung
- hinzugegeben wird. Vorteilhaft wird hierbei die Amin-Verbindung der Formel I-1
- 10 mit CDT in einem Temperaturbereich von -20°C bis 20°C und anschließend diese Reaktionsmischung mit der Amin-Verbindung der Formel I-2 in einem Temperaturbereich von 40°C bis 100°C in einem molaren Verhältnis der Amin-Verbindung der Formel I-1 : Amin-Verbindung der Formel I-2 : CDT : Base von $1 \pm 0,25 : 1 \pm 0,25 : 1 \pm 0,25 : 3 \pm 1,5$ umgesetzt. Bevorzugt werden als Basen
- 15 Stickstoff-Basen, insbesondere tert. Amine, wie beispielsweise Triethylamin, verwendet.

Bei der Amin-Verbindung der Formel I-2 kann es sich um eine gesättigte N-heterocyclische Verbindung handeln, wie beispielsweise ein Piperazin-Derivat

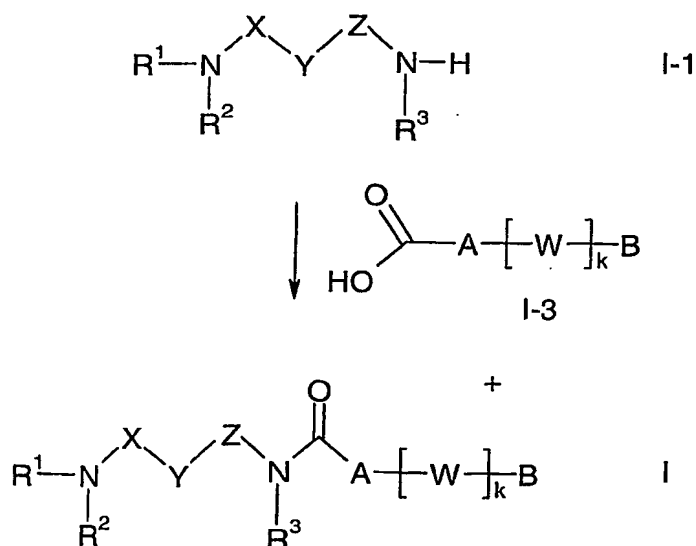
20 gemäß folgendem Reaktionsschema 2.

Reaktionsschema 2



- Vom zweiten Fall der Herstellungsverfahren werden die übrigen, nicht vom Fall 1
- 5 erfassten Verbindungen der Formel I umfasst, in den die Gruppe A nicht mit R³ unmittelbar verbunden ist. Die Umsetzung der Carbonsäure-Verbindung der Formel I-3 mit TBTU (2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat) und der Amin-Verbindung der Formel I-1 in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart mindestens einer Base ist in dem
- 10 Reaktionsschema 3 dargestellt.

Reaktionsschema 3:



Vorzugsweise wird hierbei die Carbonsäure-Verbindung der Formel I-3 mit TBTU in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umgesetzt und anschließend die Reaktionsmischung mit der Amin-Verbindung der Formel I-1 weiter umgesetzt, wobei die mindestens eine Base vor und/oder nach der Umsetzung der

5 Carbonsäure-Verbindung mit TBTU der Reaktionsmischung hinzugegeben wird. Anstatt einer Carbonsäure können auch die entsprechenden aktivierten Carbonsäure-Derivate, wie beispielsweise Ester, ortho-Ester, Carbonsäurechloride oder Anhydride, zum Einsatz kommen. Vorzugsweise wird als Base eine

10 Stickstoff-Base, insbesondere ein tert.-Amin, wie beispielsweise Triethylamin eingesetzt. Vorteilhaft wird die Carbonsäure-Verbindung der Formel I-3 mit TBTU sowie anschließend diese Reaktionsmischung mit der Amin-Verbindung der Formel I-1 in einem Temperaturbereich von 0°C bis 60°C in einem molaren Verhältnis der Carbonsäure-Verbindung der Formel I-3 : Amin-Verbindung der Formel I-1 : TBTU : Base von $1 \pm 0,25 : 1 \pm 0,25 : 1 \pm 0,25 : 1$ bis 4 eingesetzt.

15 Die Ausgangsverbindung der Formel I-3 ist entsprechend dem Fachmann bekannten Verfahren erhältlich. So können Biarylverbindungen mit Hilfe der Suzuki-Kupplung, beispielsweise ausgehend von p-Bromarylcarbonsäure-Derivaten und Arylboronsäure-Derivaten in Gegenwart von Pd[0]-Katalysatoren,

20 erhalten werden.

Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren zur zweiten Gruppe der bevorzugten Ausführungsformen, d.h. derjenigen Verbindungen, in denen die Gruppe A und der Rest R^3 miteinander verbunden sind, unterscheidet

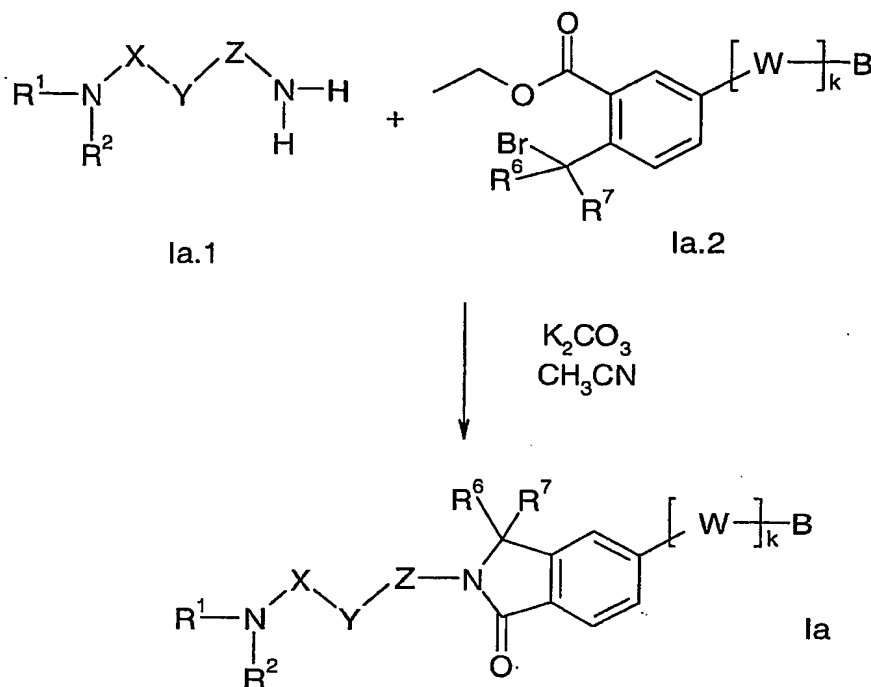
25 entsprechend den Bedeutungen IIIa bis IIIg der Gruppe Q sieben Anwendungsfälle.

Gemäß des ersten Falls, in dem Q - CR^6R^7 - (IIIa) bedeutet, wird eine Amin-Verbindung der Formel Ia.1 mit einem o-Brommethyl-benzoesäurester-Derivat der

30 Formel Ia.2 umgesetzt, was in nachfolgendem Reaktionsschema 4, in dem der Übersichtlichkeit halber die Substituenten L^1 , L^2 , L^3 am Phenylring weggelassen wurden, veranschaulicht ist.

67/334

Reaktionsschema 4:



5

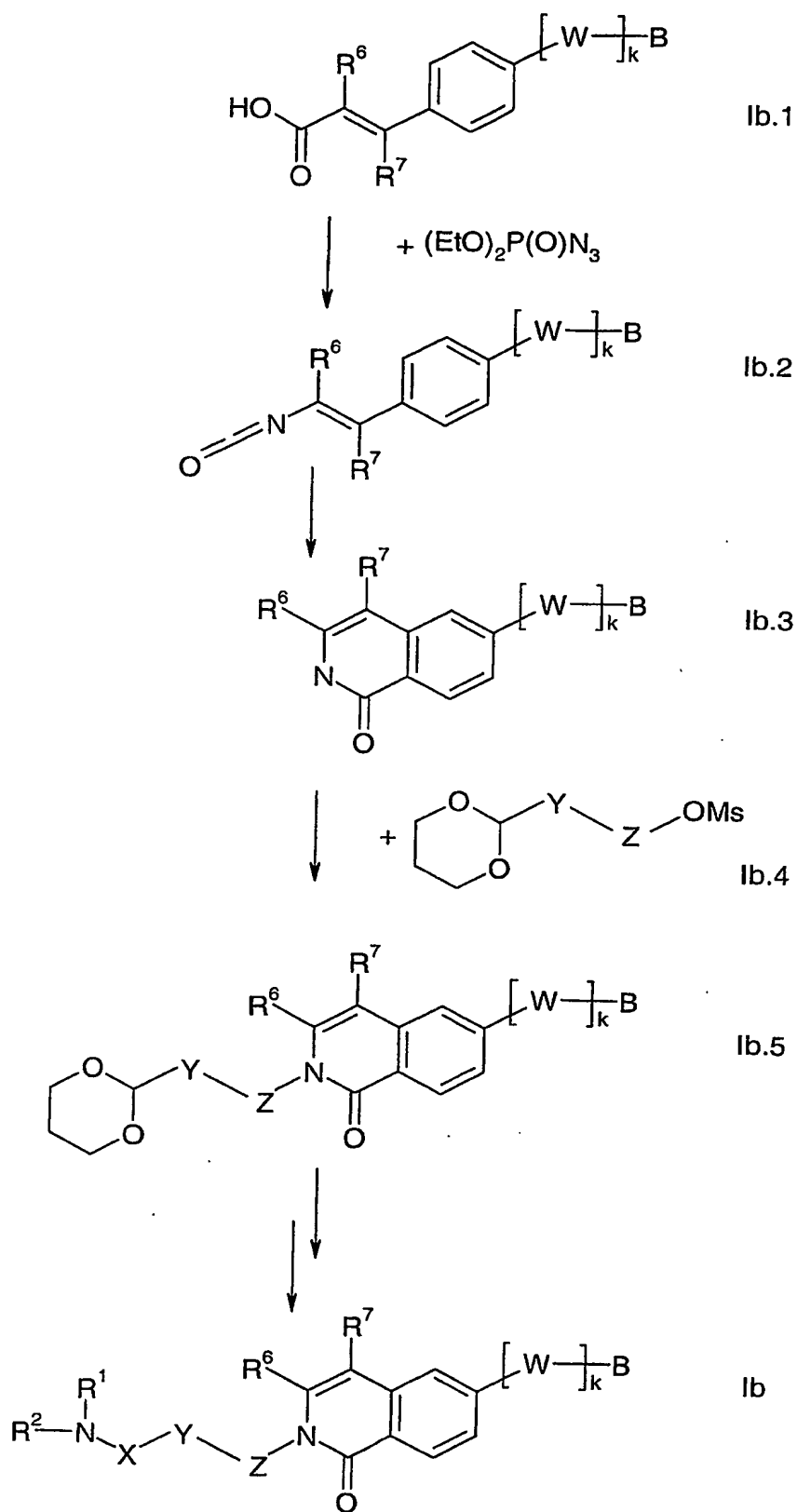
Vorzugsweise wird hierbei das o-Brommethyl-benzoesäureester Derivat der Formel Ia.2 mit der Aminverbindung der Formel Ia.1 in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umgesetzt, wobei mindestens eine Base hinzugegeben wird. Anstatt eines o-Brommethyl-benzoesäureester Derivats der Formel Ia.2 können auch andere entsprechende o-Benzyl-benzoesäureester Derivate (Iod oder Mesylat anstatt Brom) zum Einsatz kommen. Vorzugsweise wird als Base Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat eingesetzt, gebräuchlich sind auch tert. Aminbasen wie Triethylamin. Vorteilhaft wird das o-Brommethyl-benzoesäureester Derivat der Formel Ia.2 in Acetonitril mit dem Amin der Formel Ia.1 und mit Kaliumcarbonat als Base in einem Temperaturbereich von 40-80°C in einem molaren Verhältnis des o-Brommethyl-benzoesäureester Derivat der Formel Ia.2 : Amin der Formel Ia.1 : Kaliumcarbonat $1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25 : 3 \pm 0.50$ eingesetzt.

Gemäß des zweiten Falls, in dem Q- $\text{CR}^6=\text{R}^7$ - (IIIb) bedeutet, wird ein Isochinolinon-Derivat der Formel Ib.3 mit einer elektrophilen Verbindung der

20

- Formel Ib.4 zu einem Isochinolin-Derivat der Formel Ib.5 umgesetzt, welches weiter nach bekannten Verfahren zu der Verbindung der Formel I derivatisiert wird. Das Isochinolinon-Derivat der Formel Ib.3 ist aus Zimtsäure-Derivaten der Formel Ib.1 durch Umsetzung mit $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$ erhältlich. Die Synthese des
- 5 Grundkörpers wurde von M. Becker et al. in Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 9 (1999), 2753-2758 beschrieben. Die Umsetzung ist in nachfolgendem Reaktionsschema 5, in dem der Übersichtlichkeit halber die Substituenten L^1 , L^2 , L^3 am Phenylring weggelassen wurden, veranschaulicht.
- 10 Reaktionsschema 5:

69/334



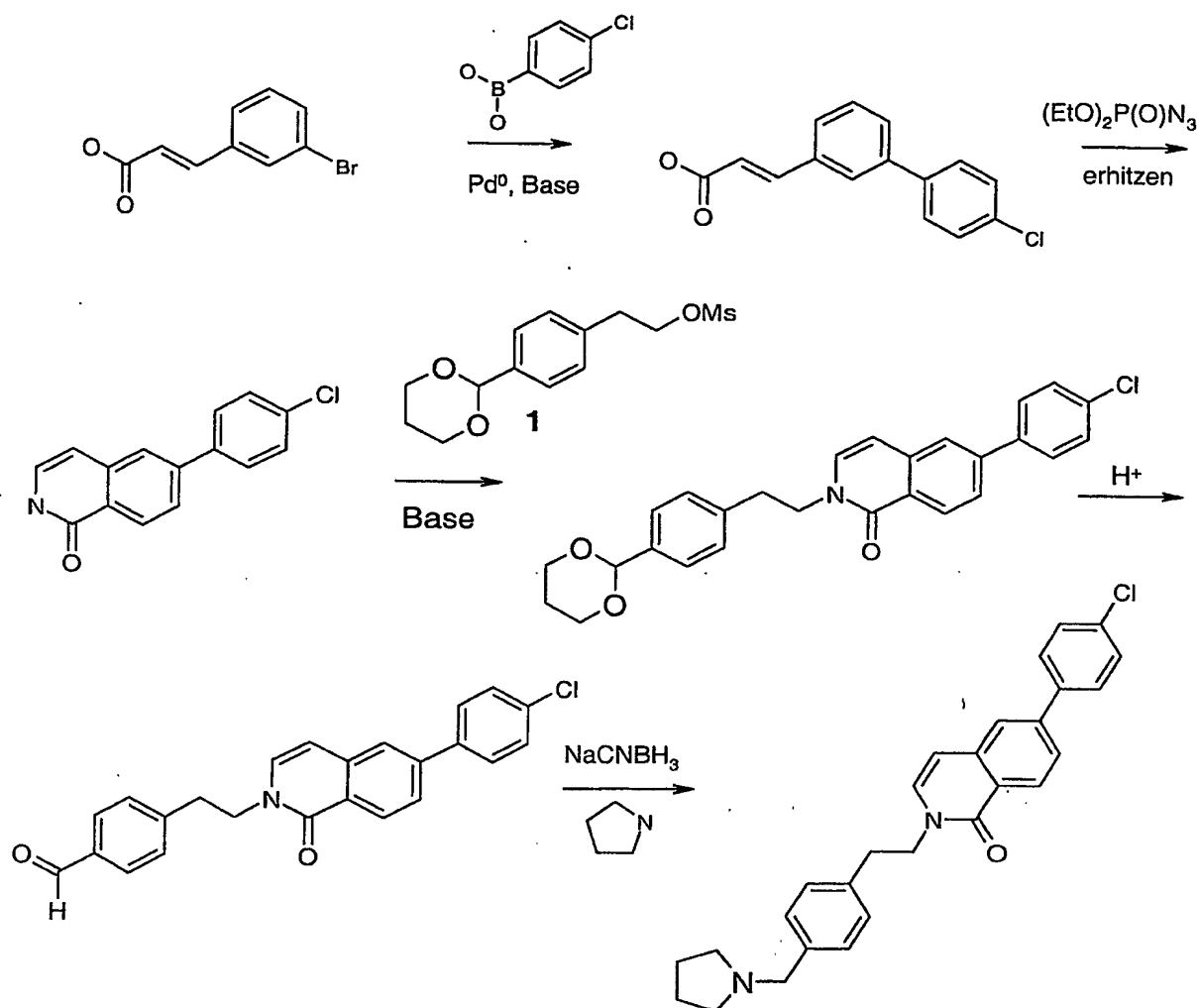
- Eine Verbindung der Formel Ib.2 wird vorteilhaft durch die nachfolgend beschriebene Reaktionssequenz erhalten. Das Acrylsäurederivat Ib.1 wird zunächst durch Einwirkung von Chlorierungsmitteln wie Thionylchlorid,
- 5 Phosphorpentachlorid oder Oxalylchlorid ohne oder gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan zum Säurechlorid bei Temperaturen zwischen 0 °C und 80 °C umgesetzt. Dieses wird durch Einwirkung von Natriumazid in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in das Acrylsäureazidderivat überführt. Als Lösungsmittel können zum Beispiel Dioxan,
- 10 Tetrahydrofuran oder Wasser dienen. Vorzugsweise erfolgt die Synthese des Isocyanatderivates Ib.2 direkt durch Einwirkung von Phosphorsäurediphenylesterazid auf das Acrylsäurederivat Ib.1 in Gegenwart einer Base in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0°C und 150°C . Als Lösungsmittel kommen beispielsweise Toluol oder Dioxan in Betracht. Tertiäre
- 15 Amine wie zum Beispiel Triethylamin können als Basen verwendet werden. Obige Reaktionen haben Reaktionszeiten zwischen einer und zwölf Stunden. Vorteilhaft verläuft die Reaktion des Acrylsäurederivates Ib.1 mit Phosphorsäurediphenylesterazid und Triethylamin in einem molaren Verhältnis von $1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25$ in Toluol als Lösungsmittel.
- 20 Das Isocyanatderivat Ib.2 wird in einem Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Tributylamin erhitzt und bildet das Isochinolonderivat der Formel Ib.3. Vorzugsweise läuft die Reaktion in Diphenylether im Bereich des Siedepunktes ab. Als Heizquellen kommen Öl-, Metallbäder oder eine Mikrowelle in Betracht.
- 25 Die Umsetzung des Isochinolonderivates der Formel Ib.3 mit dem Mesylatderivat der Formel Ib.4 zum Isochinolonderivat der Formel Ib.5 erfolgt in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Base bei Temperaturen zwischen 0°C und 150°C. Vorteilhaft verläuft die Reaktion des Isochinolonderivates Ib.3 mit dem Mesylatderivat der Formel Ib.4 und Natriumhydrid in einem molaren Verhältnis von
- 30 $1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25$ in DMF als Lösungsmittel.
- Das Isochinolonderivat der Formel Ib.5 wird zunächst in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure zur Reaktion gebracht, um das Acetal in den entsprechenden Aldehyd zu überführen. Dieser wird in Gegenwart eines Hydridüberträgers, einem Amin und einer Säure in einem Lösungsmittel in eine

Verbindung der Formel Ib überführt. Als Hydridüberträger seien beispielsweise Natriumtriacetoxyborhydrid, Natriumborhydrid und Natriumcyanoborhydrid genannt. Vorteilhaft verläuft die Reaktion des Aldehyds, freigesetzt aus dem Isochinolonderivat Ib.5, mit einem Amin und Natriumcyanoborhydrid in einem molaren Verhältnis von $1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25 : 0,8 \pm 0.25$ in Methanol und Essigsäure bei Temperaturen um 20 °C.

Die Synthese von Isochinolinen der Formel Ib, einschließlich der Ausgangsverbindungen sowie anschließender Derivatisierung zum Amin, sei anhand des folgenden Syntheschema einer konkreten Verbindung veranschaulicht, wobei die Synthese des Edukts 1 dem nachfolgenden Schema 6 zur Herstellung von Phthalazinonen (Schema 8) entnommen werden kann.

Reaktionsschema 6:

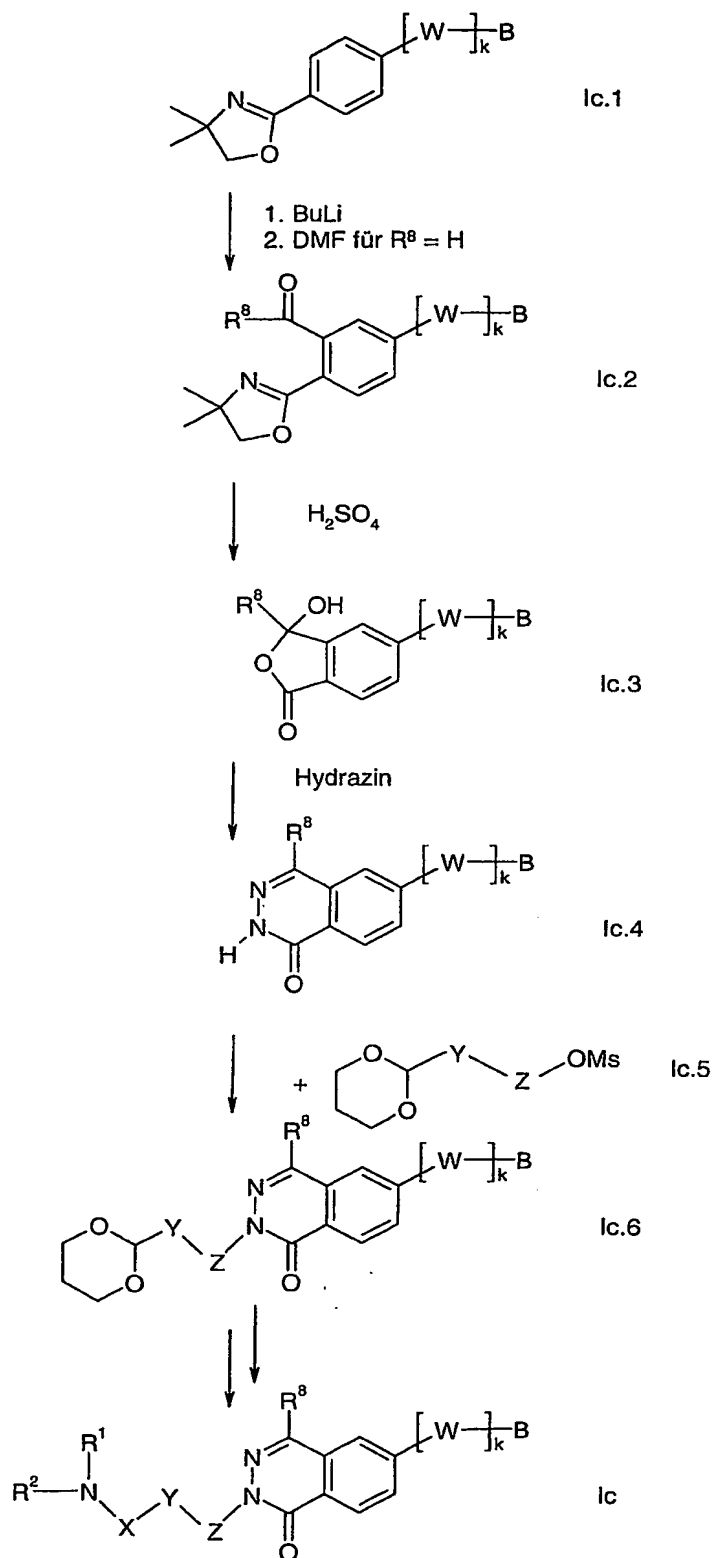
72/334



- 5 Gemäß des dritten Falls, in dem $\text{Q} = \text{N}=\text{CR}^8$ (IIIc) bedeutet, wird ein Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.4 mit einer elektrophilen Verbindung der Formel Ic.5 zu einem Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.6 umgesetzt, welches weiter nach bekannten Verfahren zu der Verbindung der Formel Ic derivatisiert wird. Das Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.4 für $\text{R}^8 = \text{Wasserstoff}$ ist ausgehend von dem
- 10 Phenyloxazol-Derivat der Formel Ic.1 durch Acylierung zu einem o-Oxazoly-Benzaldehyd-Derivat der Formel Ic.2 und nachfolgender Cyclisierung zu einem 3-Hydroxy-3H-isobenzofuran-1-on Derivat der Formel Ic.3 erhältlich. Die Synthese des Grundkörpers wurde von M. Napoletano et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12 (2002), 5-8 beschrieben. Die Umsetzung zu Verbindungen

der allgemeinen Formel Ic ist in nachfolgendem Reaktionsschema 7, in dem der Übersichtlichkeit halber die Substituenten L^1 , L^2 , L^3 am Phenylring weggelassen wurden, veranschaulicht.

Reaktionsschema 7:

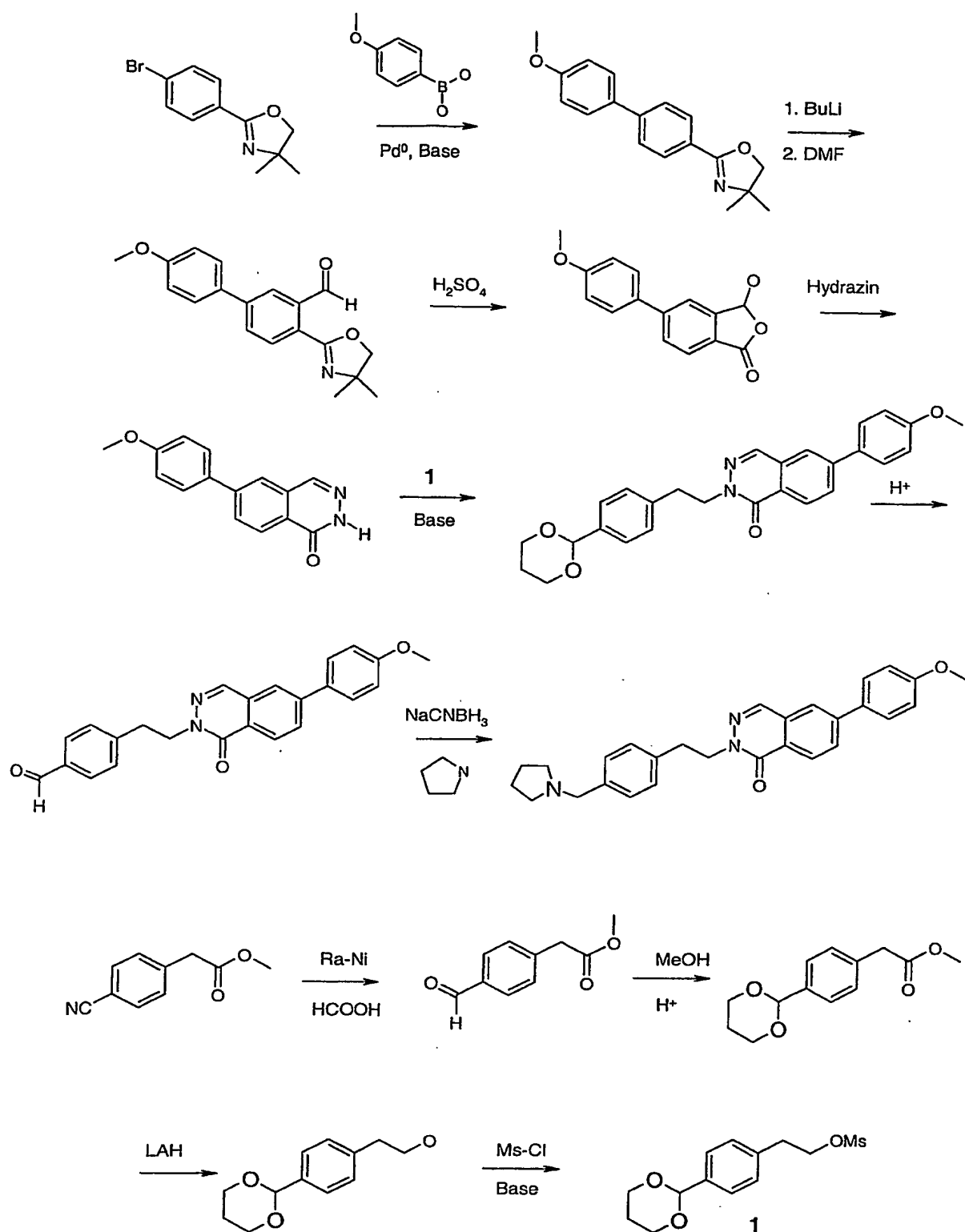


Obige Reaktionssequenz wird im nachfolgender detaillierter beschrieben: Das Oxazolinderivat Ic.1 wird durch ein geeignetes metallorganisches Reagenz metalliert und anschließend mit einem Formaldehydäquivalent wie beispielsweise Dimethylformamid oder einem Ameisensäureorthoester bei Temperaturen zwischen -70 °C und 20 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 °C und 0 °C zu einer Verbindung der Formel Ic.2 umgesetzt. Als Lösungsmittel können zum Beispiel Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diethylether dienen. Durch Einwirkung von wässriger Schwefelsäure in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Ethanol bei einer Temperatur in der Nähe des Siedepunktes des Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches in einem Zeitraum von einer bis 24 Stunden ist eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic.3 zugänglich. Das Phthalazinonderivat der Formel Ic.4 kann man durch Umsetzung einer Verbindung der Formel Ic.3 mit Hydrazin in Essigsäure und gegebenenfalls in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 20 und 120 Grad Celsius erhalten. Der Syntheseweg zum Phthalazinonderivat der Formel Ic erfolgt analog der Umsetzungen wie für die Synthese einer Verbindung der allgemeinen Formel Ib beschrieben.

Die Synthese von Phthalazinon-Derivaten der Formel Ic, insbesondere der Ausgangsverbindungen und der anschließenden Derivatisierung, sei anhand eines Syntheschemas 8 einer konkreten Verbindung veranschaulicht, in der die Abkürzungen LAH Lithiumaluminiumhydrid, BuLi n-Butyllithium, DMF Dimethylformamid, MeOH Methanol und Ms-Cl Methansulfonsäurechlorid bedeuten.

76/334

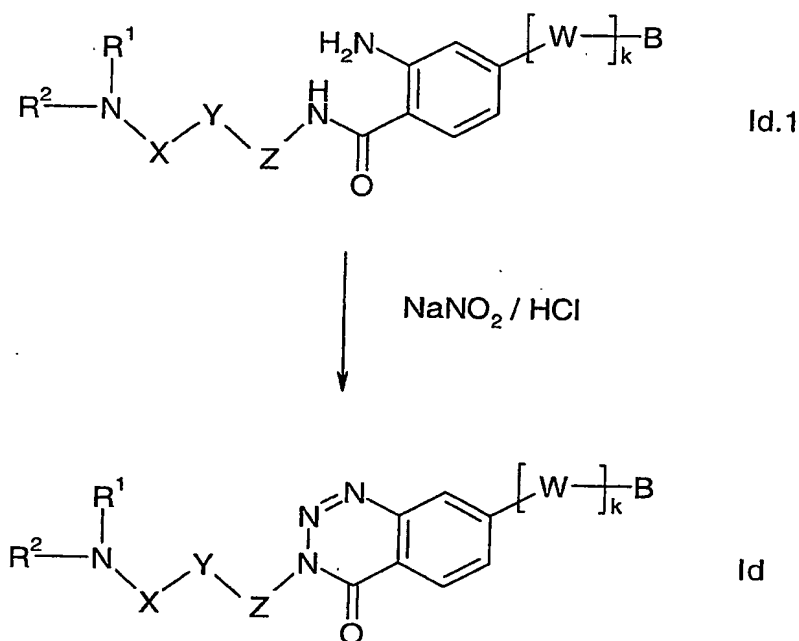
Reaktionsschema 8



- Gemäß des vierten Falls, in dem Q -N=N- (IIId) bedeutet, wird ein o-Aminobenzamid-Derivat der Formel Id.1 in Gegenwart einer geeigneten Nitrit-Verbindung und einer Säure über eine Diazoniumzwischenstufe zu einem
- 5 Benzotriazinon-Derivat der Formel Id umgesetzt. Die Umsetzung ist in nachfolgendem Reaktionsschema 9, in dem der Übersichtlichkeit halber die Substituenten L^1 , L^2 , L^3 am Phenylring weggelassen wurden, veranschaulicht.

Reaktionsschema 9:

10

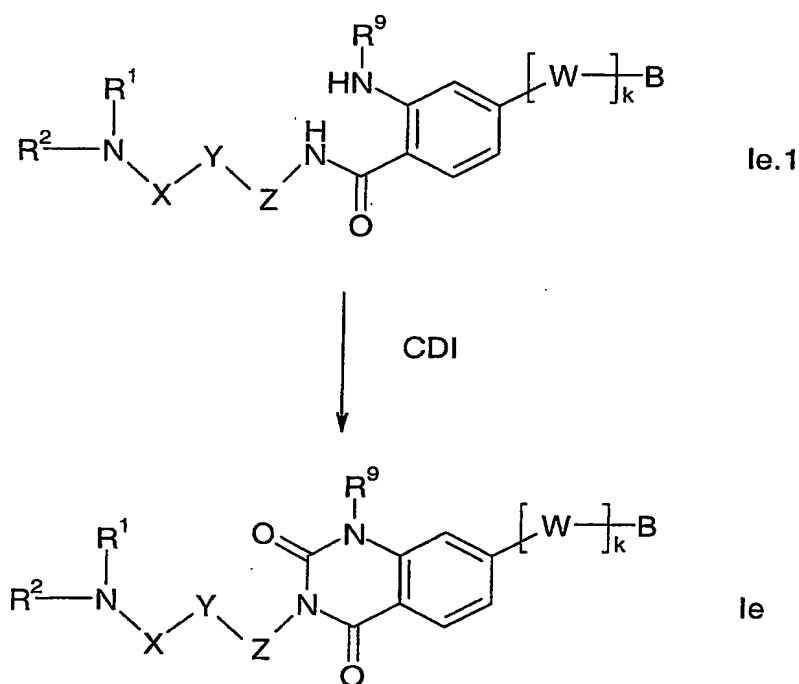


- Vorzugsweise wird eine Verbindung der allgemeinen Formel Id.1 in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Methanol in Gegenwart einer Mineralsäure, beispielsweise Salzsäure, und einem das Nitrition enthaltenen Salz bei einer
- 15 Temperatur zwischen -10°C und 30°C zur Reaktion gebracht. Vorteilhaft verläuft die Reaktion der Aminoverbindung Id.1 mit Natriumnitrit in einem molaren Verhältnis von $1 \pm 0.25 : 1,5 \pm 0.25$ in Methanol als Lösungsmittel und in Gegenwart von Salzsäure.

78/334

Gemäß des fünften Falls, in dem Q -CO-NR⁹- (IIIe) bedeutet, wird ein o-Aminobenzamid-Derivat der Formel Ie.1 in Gegenwart von CDI zu einem Chinazolindion-Derivat der Formel Ie umgesetzt. CDI wird zum Benzamid-Derivat der Formel Ie.1 in einem molaren Verhältnis von größer gleich 1 eingesetzt und die Umsetzung zumindest teilweise in einem Temperaturbereich von 35°C bis 100°C, vorzugsweise im Bereich der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Die Umsetzung ist in nachfolgendem Reaktionsschema 10, in dem der Übersichtlichkeit halber die Substituenten L¹, L², L³ am Phenylring weggelassen wurden, veranschaulicht.

Reaktionsschema 10:

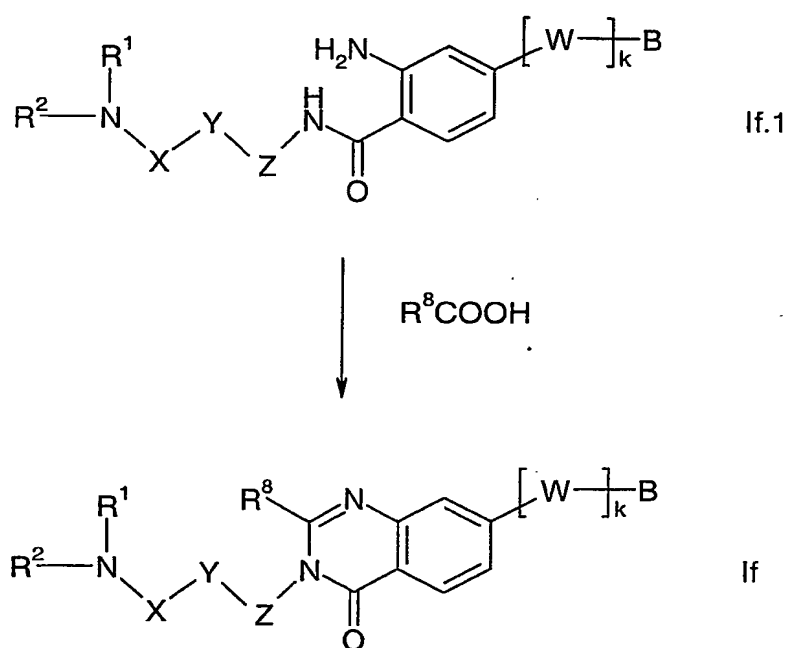


Gemäß des sechsten Falls, in dem Q -CR⁸=N- (III_f) bedeutet, wird ein o-Aminobenzamid-Derivat der Formel If.1 mit einer Carbonsäure R⁸COOH und/oder einem entsprechenden aktivierten Carbonsäurederivat zu dem Chinazolinon-Derivat der Formel If umgesetzt. Geeignete aktivierte Carbonsäure-Derivate sind beispielsweise Ester, ortho-Ester, Carbonsäurechloride und Anhydride. Die gegebenenfalls aktivierte Carbonsäure wird zur Carbonsäureamid-Verbindung der

79/334

Formel If.1 in einem molaren Verhältnis von größer gleich 1 eingesetzt und die Umsetzung wird zumindest teilweise in einem Temperaturbereich von 35°C bis 100°C, vorzugsweise im Bereich der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Die Umsetzung ist in nachfolgendem Reaktionsschema 11, in dem
 5 der Übersichtlichkeit halber die Substituenten L¹, L², L³ am Phenylring weggelassen wurden, veranschaulicht.

Reaktionsschema 11:

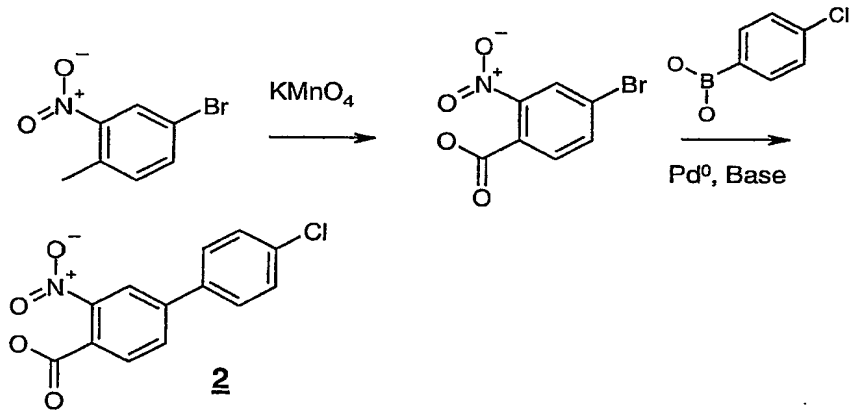
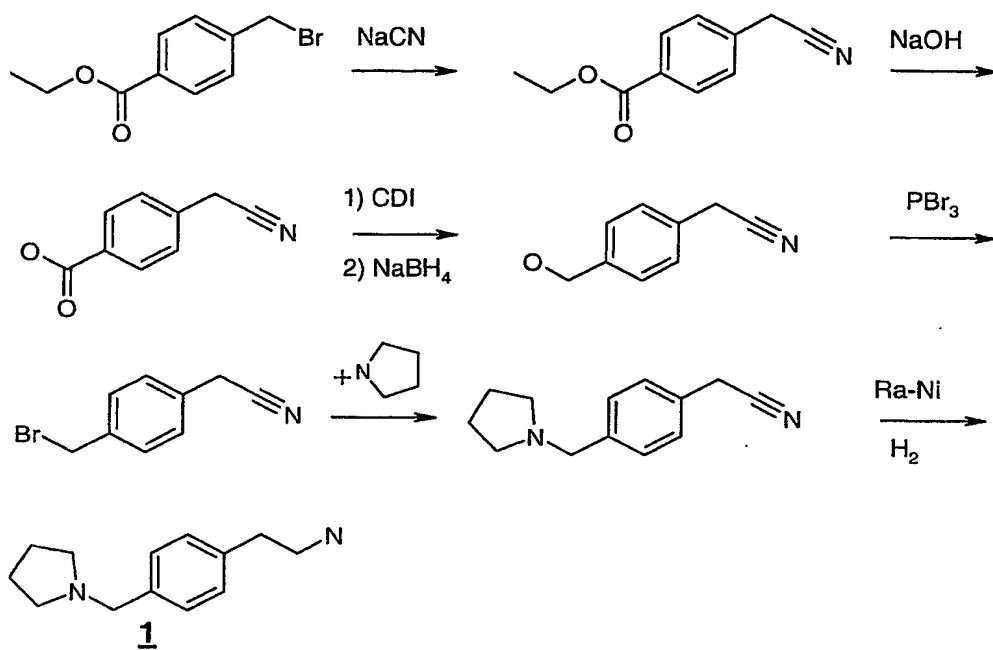


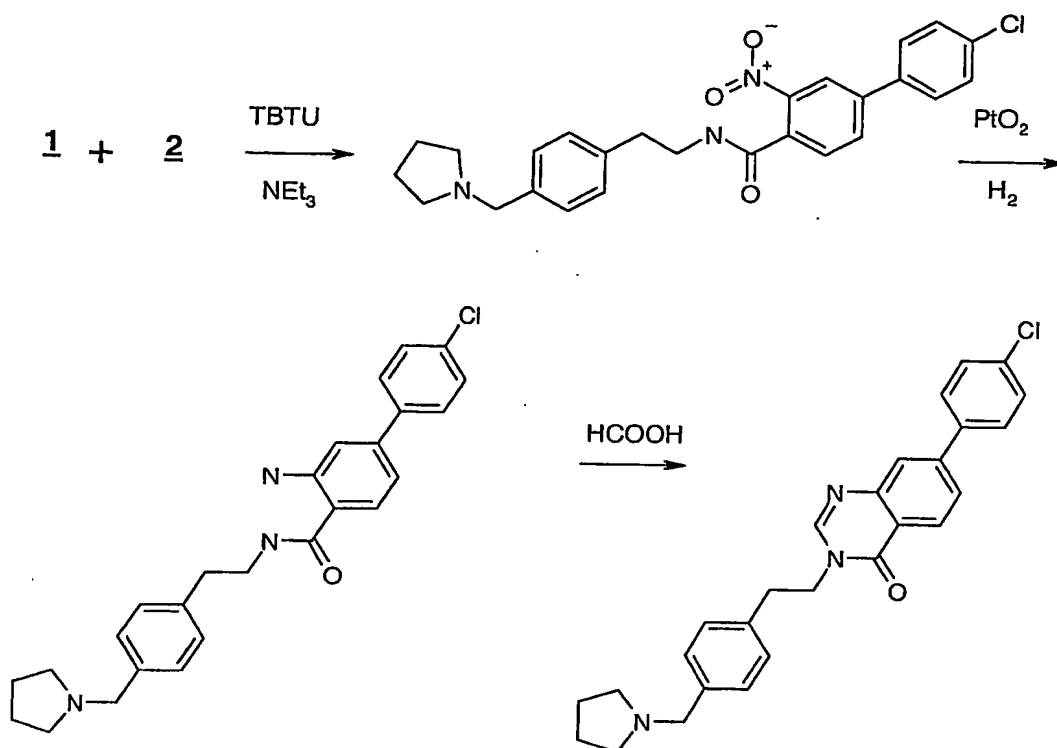
10

Die Synthese von Chinazolinon-Derivaten der Formel If, insbesondere der Ausgangsverbindungen, sei anhand eines Syntheschemas 12 einer konkreten
 15 Verbindung veranschaulicht, in der die Abkürzungen CDI für Carbonyldiimidazol, TBTU für 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und NEt₃ für Triethylamin verwendet werden. Zunächst werden die Syntheseschemata der beiden Ausgangsverbindungen 1 und 2 dargestellt.

80/334

Reaktionsschema 12



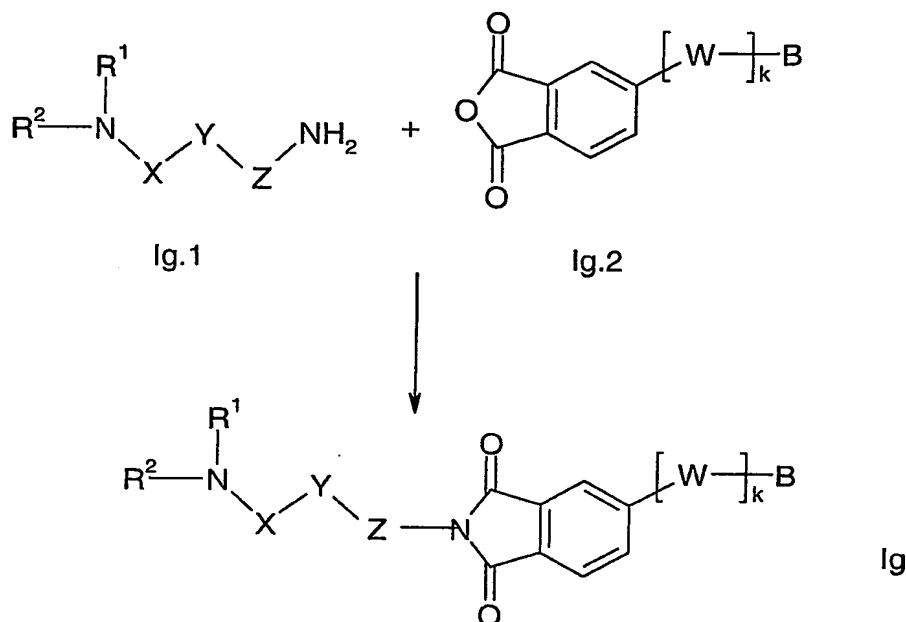


Die Ausgangsverbindungen **1** und **2** werden über eine Amidknüpfung unter Verwendung von TBTU miteinander verknüpft. Die Nitrogruppe in ortho-Position zur erhaltenen Amidbindung wird in Gegenwart von PtO_2 zum Amin reduziert. Der Ringschluss zum Chinazolinon erfolgt unter Einsatz einer Carbonsäure, hier Ameisensäure.

Gemäß des siebenten Falls, in dem Q -CO- (IIIg) bedeutet, wird ein Isobenzofurandion-Derivat der Formel Ig.2 mit einer Amin-Verbindung der Formel Ig.1 zu dem Isoindoldion-Derivat der Formel Ig umgesetzt. Die Umsetzung ist in nachfolgendem Reaktionsschema 13, in dem der Übersichtlichkeit halber die Substituenten L^1 , L^2 , L^3 am Phenylring weggelassen wurden, veranschaulicht.

82/334

Reaktionsschema 13:

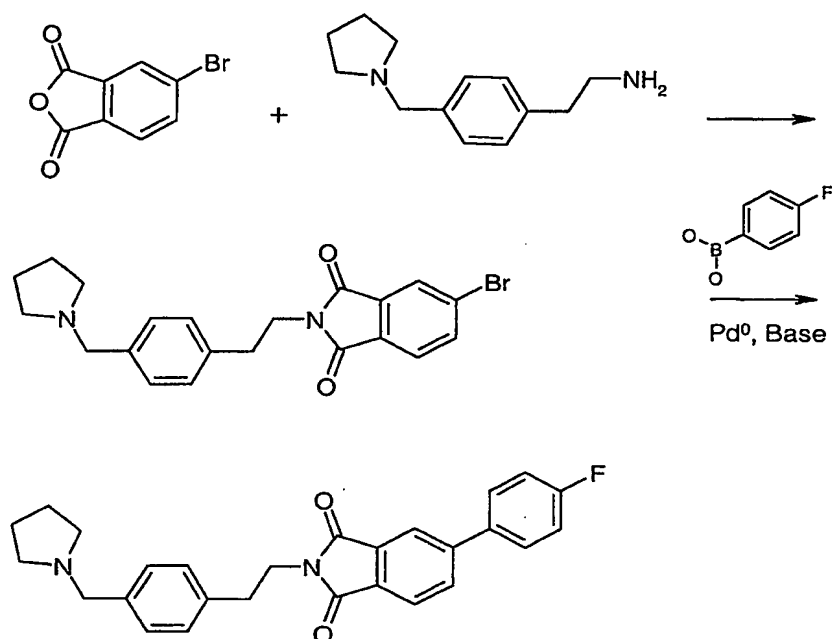


Dabei wird das Isobenzofurandionderivat Ig.2 in einem Lösungsmittel wie
 5 beispielsweise Essigsäure mit einem Amin der allgemeinen Formel Ig.1 in einem
 molaren Verhältnis von $1 \pm 0.25 : 1,5 \pm 0.25$ umgesetzt. Die Temperatur liegt bei der
 Umsetzung vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels.

Das Isoindoldion-Derivat der Formel Ig kann jedoch auch gemäß des folgenden
 10 Syntheschemas 14 erhalten werden. Die dargestellte Synthese einer
 Einzelverbindung kann vom Fachmann ohne weiteres auf andere Verbindungen
 der Formel Ig gegebenenfalls modifiziert übertragen werden. Zunächst wird aus
 einem Isobenzofurandion-Derivat unter Anbindung eines Amins die Isoindoldion-
 Funktion erhalten und anschließend mit Hilfe der Suzuki-Kupplung in Gegenwart
 15 von Pd[0] eine weitere Arylgruppe addiert.

83/334

Reaktionsschema 14



- 5 Die zuvor dargestellten Synthesemöglichkeiten der erfindungsgemäßen Verbindungen können unter Anwendung dem Fachmann zumindest dem Prinzip nach bekannter Verfahren, wie sie beispielsweise in Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie beschrieben sind, im Hinblick auf die zu synthetisierenden Einzelverbindungen ohne weiteres modifiziert und/oder ergänzt werden.

10

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen nach literaturbekannten Methoden während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden, insbesondere können die in der Peptidchemie üblichen Schutzgruppen verwendet werden. Diesbezügliche Angaben finden sich beispielsweise in der WO 98/11128.

15

- 20 Stereoisomere Verbindungen der Formel (I) lassen sich prinzipiell nach üblichen Methoden trennen. Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte

Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

- 5 Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und pharmakologisch verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können einerseits als physiologisch und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder
- 10 organischen Säuren vorliegen. Andererseits kann die Verbindung der Formel (I) im Falle von acidisch gebundenem Wasserstoff durch Umsetzung mit anorganischen Basen auch in physiologisch und pharmakologisch verträgliche Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallkationen als Gegenion überführt werden. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure,
- 15 Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der Verbindung der Formel (I) mit acidisch gebundenem Wasserstoff kommen vorzugsweise die Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der Alkalimetalle, besonders des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind.
- 20

- Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der
- 25 physiologisch verträglichen Salze, besitzen eine Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Pharmakologische Testsysteme für MCH-antagonistische Eigenschaften werden im nachfolgenden experimentellen Teil beschrieben.

30

Als Antagonisten des MCH-Rezeptors sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft als pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten geeignet, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen.

Generell weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

- 5 Daher sind MCH-Antagonisten, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung aufweisen, besonders bei Säugetieren, wie beispielsweise Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Hasen, Hunden, Katzen, Schafen, Pferden, Schweinen, Rindern, Affen sowie Menschen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht
10 werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet.

- Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, sind insbesondere metabolische Störungen, wie
15 beispielsweise Obesitas, und Essstörungen, wie beispielsweise Bulimie, einschließlich Bulimie nervosa. Die Indikation Obesitas umfasst vorallem exogener Obesitas, hyperinsulinärer Obesitas, hyperplasmischer Obesitas, hyperphysealer Adipositas, hypoplasmischer Obesitas, hypothyroider Obesitas, hypothalamischer Obesitas, symptomatischer Obesitas, infantiler Obesitas, Oberkörperobesitas,
20 alimentärer Obesitas, hypogonadaler Obesitas, zentraler Obesitas. Des weiteren sind in diesem Indikationsumfeld auch Cachexia, Anorexie und Hyperphagia zu nennen. Erfindungsgemäße Verbindungen können insbesondere geeignet sein, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen.

- 25 Darüber hinaus können zu den Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, auch Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen,
30 Angstzuständen, Fortpflanzungsstörungen, Gedächtnisstörungen, Formen der Dementia und hormonelle Störungen gezählt werden.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung weiterer Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere

solcher die mit Obesitas einhergehen, wie beispielsweise von Diabetes, Diabetes mellitus, insbesondere Typ II Diabetes, Hyperglykämie, insbesondere chronischer Hyperglykämie, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, etc., Insulin-
5 Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, und Gonitis geeignet.

Erfindungsgemäße MCH Antagonisten und Formulierungen können vorteilhaft in Kombination mit einer alimentären Therapie, wie beispielsweise einer alimentären
10 Diabetes-Therapie, und Übung eingesetzt werden.

Ein weiteres Indikationsgebiet, für das die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft geeignet sind, ist die Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktive Harnblase,
15 Harndrang, Nykturie, Enuresis, wobei die überaktive Blase und der Harndrang mit oder nicht mit benigner Prostatahyperplasie in Verbindung zu stehen brauchen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg
20 Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der
25 allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie sie nachfolgend näher beschrieben werden, zusammen mit einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen, inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon,
30 Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten,

Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien einarbeiten.

5 Neben Arzneimitteln umfasst die Erfindung auch Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen. Solche Zusammensetzungen können beispielsweise auch Lebensmittel, die fest oder flüssig sein können, sein, in die die erfindungsgemäße Verbindung eingearbeitet ist.

10

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen als weitere Wirksubstanzen insbesondere solche in Betracht, die beispielsweise die therapeutische Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten im Hinblick auf eine der genannten Indikationen verstärken und/oder die eine Reduzierung der Dosierung eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten erlauben. Vorzugsweise sind ein oder mehrere weiteren Wirksubstanzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes,
- Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen,
- 20 - Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis,
- 25 - Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen.

Nachfolgend werden die zuvor genannten Wirkstoffklassen anhand von Beispielen näher erläutert.

30

Beispiele von Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes sind Insulin Sensibilisatoren, Insulin Sekretionsbeschleuniger, Biguanide, Insuline, α -Glucosidase Inhibitoren, β 3 Adreno Rezeptor Agonisten.

Insulin Sensibilisatoren umfassen Pioglitazone und seine Salze (vorzugsweise Hydrochloride), Troglitazone, Rosiglitazone und seine Salze (vorzugsweise Maleate), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702, GW-1929.

5

Insulin Sekretionsbeschleuniger umfassen Sulfonylharnstoffe, wie beispielsweise Tolbutamide, Chlorpropamide, Trazamide, Acetohexamide, Glydlopyramide und seine Ammonium-Salze, Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride. Weitere Beispiele von Insulin Sekretionsbeschleunigern sind

10

Repaglinide, Nateglinide, Mitiglinide (KAD-1229), JTT-608.

Biguanide umfassen Metformin, Buformin, Phenformin.

Insuline umfassen aus Tieren, insbesondere Rindern oder Schweinen, gewonnene Insuline, halbsynthetische Human-Insuline, die enzymatisch aus tierisch gewonnenem Insulin synthetisiert werden, Human-Insulin, das gentechnologisch, beispielsweise aus Escherichia coli oder Hefen, erhalten wird. Ferner wird als Insulin Insulin-Zink (enthaltend 0,45 bis 0,9 Gewichtsprozent Zink) und Protamin-Insulin-Zink erhältlich aus Zinkchlorid, Protaminsulfat und Insulin, verstanden. Darüber hinaus kann Insulin aus Insulin-Fragmenten oder Derivaten (beispielsweise INS-1, etc.) erhalten werden.

15

20

Insulin kann auch unterschiedliche Arten umfassen, beispielsweise bezüglich der Eintrittszeit und Dauer der Wirkung ("ultra immediate action type", "immediate action type", "two phase type", "intermediate type", "prolonged action type", etc.), die in Abhängigkeit vom pathologischen Zustand der Patienten ausgewählt werden.

25

α -Glucosidase Inhibitoren umfassen Acarbose, Voglibose, Miglitol, Emiglitale.

30

β_3 Adreno Rezeptor Agonisten umfassen AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes umfassen Ergoset, Pramlintide, Leptin, BAY-27-9955 sowie Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Sorbitol Dehydrogenase Inhibitoren, Protein Tyrosin Phosphatase 1B Inhibitoren, Dipeptidyl Protease Inhibitoren, Glipazide, Glyburide.

Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen beispielsweise Aldose Reduktase Inhibitoren, Glykations Inhibitoren, Protein Kinase C Inhibitoren.

Aldose Reduktase Inhibitoren sind beispielsweise Tolrestat, Epalrestat, Imirestat, Zenarestat, SNK-860, Zopolrestat, ARI-50i, AS-3201.

Ein Beispiel eines Glykations Inhibitoren ist Pimagedine.

Protein Kinase C Inhibitoren sind beispielsweise NGF, LY-333531.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen Alprostadil, Thiapride Hydrochlorid, Cilostazol, Mexiletine Hydrochlorid, Ethyl eicosapentate, Memantine, Pimagedine (ALT-711).

Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten, umfassen Lipase Inhibitoren und Anorektika.

Ein bevorzugtes Beispiel eines Lipase Inhibitors ist Orlistat.

Beispiele bevorzugter Anorektika sind Phentermin, Mazindol, Dexfenfluramine, Fluoxetine, Sibutramine, Baiamine, (S)-Sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas umfassen Lipstatin.

Ferner werden für die Zwecke dieser Anmeldung zu der Wirkstoffgruppe der Anti-Obesitas-Wirkstoffe auch die Anorektika gezählt, wobei die β_3 Agonisten, thyromimetische Wirkstoffe und NPY Antagonisten hervorzuheben sind. Der Umfang der hierbei als bevorzugte Antiobesitas/anorektische Wirkstoffe in Frage kommenden Substanzen wird durch folgende weitere Liste beispielhaft angegeben: Phenylpropanolamin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phentermin, ein Cholecystokin-A (nachfolgend als CCK-A bezeichnet) Agonist, ein Monoamin Wiederaufnahme (reuptake)-Inhibitor (wie beispielsweise Sibutramine), ein sympathomimetischer Wirkstoff, ein serotonerger Wirkstoff (wie beispielsweise Dexfenfluramine oder Fenfluramine), ein Dopamin-Antagonist (wie beispielsweise Bromocriptine), ein Melanocyten-stimulierender Hormonrezeptor Agonist oder Mimetikum, ein Analog zum Melanocyten-stimulierenden Hormon, ein Cannabinoid-Rezeptor Antagonist, ein MCH Antagonist, das OB Protein (nachfolgend als Leptin bezeichnet), ein Leptin Analog, ein Leptin Rezeptor Agonist, ein Galanin Antagonist, ein GI Lipase Inhibitor oder Verminderer (wie beispielsweise Orlistat). Weitere Anorektika umfassen Bombesin Agonisten, Dehydroepiandrosteron oder seine Analoga, Glucocorticoid Rezeptor Agonisten und Antagonisten, Orexin Rezeptor Antagonisten, Urocortin Bindungsprotein Antagonisten, Agonisten des Glukagon ähnlichen Peptid-1 Rezeptors, wie beispielsweise Exendin und ciliäre neurotrophe Faktoren, wie beispielsweise Axokine.

Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck umfassen Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms, Kalzium Antagonisten, Kalium-Kanal Öffner, Angiotensin II Antagonisten.

Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms umfassen Captopril, Enalapril, Alacepril, Delapril (Hydrochloride), Lisinopril, Imidapril, Benazepril, Cilazapril, Temocapril, Trandolapril, Manidipine (Hydrochloride).

Beispiele von Kalzium Antagonisten sind Nifedipine, Amlodipine, Efonidipine, Nicardipine.

Kalium-Kanal Öffner umfassen Levromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.

Angiotensin II Antagonisten umfassen Telmisartan, Losartan, Candesartan
Cilexetil, Valsartan, Irbeartan, CS-866, E4177.

5

Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
umfassen HMG-CoA Reduktase Inhibitoren, Fibrat-Verbindungen.

10

HMG-CoA Reduktase Inhibitoren umfassen Pravastatin, Simvastatin,
Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lipantil, Cerivastatin, Itavastatin, ZD-
4522 und deren Salze.

Fibrat-Verbindungen umfassen Bezafibrate, Clinofibrate, Clofibrate,
Simfibrate.

15

Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis umfassen Ibuprofen.

Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen umfassen Chlordiazepoxide,
Diazepam, Oxazolam, Medazepam, Cloxazolam, Bromazepam, Lorazepam,
20 Alprazolam, Fludiazepam.

Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen umfassen Fluoxetine, Fluvoxamine,
Imipramine, Paroxetine, Sertraline.

25 Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der
üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise
empfohlenen Dosierung.

30 In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung auch die Verwendung
mindestens einer erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder
eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines
Säugetiers. Diese Verwendung beruht insbesondere darauf, dass
erfindungsgemäße Verbindungen geeignet sein können, den Hunger zu
reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein

Sättigungsgefühl hervorzurufen. Das Essverhalten wird vorteilhaft dahingehend beeinflusst, dass die Nahrungsaufnahme reduziert wird. Daher finden die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft Anwendung zur Reduzierung des Körpergewichts. Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung ist das Verhindern

5 einer Zunahme des Körpergewichts, beispielsweise in Menschen, die zuvor Maßnahmen zur Gewichtsreduzierung ergriffen hatten und anschließend an einer Beibehaltung des reduzierten Körpergewichts interessiert sind. Gemäß dieser Ausführungsform handelt es sich vorzugsweise um eine nicht-therapeutische Verwendung. Solch eine nicht-therapeutische Verwendung kann eine kosmetische

10 Anwendung, beispielsweise zur Veränderung der äußeren Erscheinung, oder eine Anwendung zur Verbesserung der Allgemeinbefindens sein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise für Säugetiere, insbesondere Menschen, nicht-therapeutisch verwendet, die keine diagnostizierten Störungen des Essverhaltens, keine diagnostizierte Obesitas,

15 Bulimie, Diabetes und/ oder keine diagnostizierten Miktionsstörungen, insbesondere Harninkontinenz aufweisen. Bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur nicht-therapeutischen Verwendung für Menschen geeignet, deren Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat

20 definiert ist, unterhalb des Wertes 30, insbesondere unterhalb 25, liegt.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen:

25 Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel Schmelzpunkte, ^1H -NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden R_f -Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_f -Werte wurden unter Verwendung von DC-Fertigplatten

30 Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt.

Die angegebenen HPLC-Daten wurden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) -

C18; 3.5 μ m; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min;

Injektionsvolumen: 5 μ L; Detektion bei 254 nm.

Methode A: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min

Methode B: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 4 min,

5 dann 6 min 1:9:0.01

Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

10 Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

BOC-Anhydrid	tert.-Butyloxycarbonyl-Anhydrid
CDI	Carbonyldiimidazol
CDT	1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)
DMF	Dimethylformamid
Essigester/ EtOAc	Essigsäureethylester
Ether	Diethylether
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
Hünigbase	N,N-Diisopropyl-ethylamin
konz.	konzentriert
Me	Methyl
MeOH	Methanol
RT	Raumtemperatur (ca. 20°C)
TBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat
THF	Tetrahydrofuran
eq.	Equivalent
ber.	berechnet
gef.	gefunden

Allgemeine Arbeitsvorschrift I (TBTU-Kupplung):

15 Zu einer Lösung der Carbonsäure (1.0 eq.) in THF oder DMF werden nacheinander Triethylamin (1.5 eq.) und TBTU (1.0 eq.) gegeben. Die Mischung

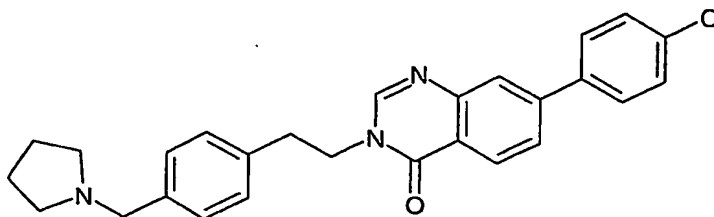
wird je nach Carbonsäure 10 min bis 12 h zwischen Raumtemperatur und 40°C gerührt bevor das Amin (1.0 eq.) zugegeben wird. Die Reaktion wird 30 min bis 2 h zwischen Raumtemperatur und 40°C gerührt, bevor halbgesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben wird. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit einem
5 geeignetem Lösungsmittel (z.B. Essigester) wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt; die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie oder HPLC. Die Reaktion kann auch im Syntheseautomaten Chemspeed durchgeführt werden.

10 **Allgemeine Arbeitsvorschrift II (CDT Kupplung):**

Zu einer Lösung des primären Amins (1.0 eq.) in DMF (1 mmol/mL) wird bei 0°C CDT (1 eq.) zugegeben und bei 0°C weitere 30 min gerührt. Die Reaktion wird auf 25°C erwärmt und Triethylamin (3 eq.) zugegeben. Danach gibt man das
15 sekundäre Amin (1.0 eq.) in DMF (0.25 mmol/mL) hinzu und erhitzt die Reaktionlösung 30 min bis 3 h auf 60 bis 80°C. DMF wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan und 5%-Na₂CO₃-Lösung oder mit Wasser und *tert*-Butylmethylether aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser extrahiert und gegebenenfalls nach Trocknung über Magnesiumsulfat das
20 Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt; die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie oder Kristallisation. Die Reaktion kann auch im Syntheseautomaten Chemspeed durchgeführt werden.

Beispiel 1.1:

7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on



5 1.1.a. 4-Brom-2-nitro-benzoesäure

In eine Reaktionsmischung aus 82 g (0,379 mol) 4-Brom-2-nitro-toluol in 700 ml Pyridin und 500 ml Wasser werden portionsweise 174.5 g (1,104 mol)

Kaliumpermanganat innerhalb von acht Stunden eingetragen. Das

Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend werden

10 nacheinander weitere 20 g (0,092 mol) 4-Brom-2-nitro-toluol, 50 ml Pyridin und 30 g (0,189 mol) Kaliumpermanganat zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12

Stunden bei 60°C gerührt, mit 200 ml Ethanol versetzt und 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch heiß filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit 10

15 %iger Natronlauge alkalisch gestellt und mit Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit verdünnter Salzsäure sauer gestellt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen, mit Tetrahydrofuran azeotrop getrocknet und mit Diisopropylether verrührt.

Ausbeute: 37 g (32,8 % d. Theorie)

20 $C_7H_4BrNO_4$ (M= 246,018)

ber.: Molpeak (M+Na)⁺: 268/270

gef.: Molpeak (M+Na)⁺: 268/270

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 8:2:0.1)

1.1.b. 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure

25 Zu einer Lösung von 1,92 g (7,81 mmol) 4-Brom-2-nitro-benzoesäure in 30 ml Dioxan werden nacheinander 0,288 g (0,25 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium, 1,25 g (7,99 mmol) 4-Chlor-phenyl-boronsäure in 30 ml Methanol und 2,31 g (21,7 mmol) Natriumcarbonat in 14 ml Wasser zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird in einer Mikrowelle eine Stunde bei 300 Watt auf 110°C

erhitzt. Im Anschluß wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 1 M Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Die wäßrige Lösung wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Solvens am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropylether verrührt.

5 Ausbeute: 2,04 g (93,9 % d. Theorie)

$C_{13}H_8ClNO_4$ (M= 277,666)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 276 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 276

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1)

10

1.1.c. 4-Cyanomethyl-benzoesäureethylester

Zu einer Lösung aus 147,5 g (2,263 mol) Kaliumcyanid in 250 ml heißem Wasser wird tropfenweise eine Lösung von 500 g (2,057 mol) 4-Brommethylbenzoesäureethylester in 1000 ml Ethanol zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird

15 eine Stunde zum Rückfluss erhitzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden weitere 73,7 g (0,5 mol) Kaliumcyanid zugegeben und zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der in der Reaktionsmischung vorhandene Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat über ein Gemisch aus Kieselgel und Aktivkohle filtriert. Das erhaltene Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand auf 1000 ml Wasser

20 gegossen. Die wäßrige Lösung wird mit *tert*-Butylmethylether extrahiert und die organische Phase dreimal mit Wasser extrahiert. Anschließend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/ Essigsäureethylester 8:2).

25 Ausbeute: 164,46 g (42,2 % d. Theorie)

$C_{11}H_{11}NO_2$ (M= 189,216)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 190 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 190

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 8:2)

30 1.1.d. 4-Cyanomethyl-benzoesäure

Eine Lösung von 10 g (53 mmol) 4-Cyanomethyl-benzoesäureethylester und 2,02 ml einer 1 M Natronlauge in 100 ml Ethanol wird eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingeeengt und der

Rückstand mit Eiswasser versetzt. Es wird solange konzentrierte Salzsäure zur Reaktionslösung zugetropft bis kein Niederschlag mehr entsteht. Der Niederschlag wird abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 4,7 g (55 % d. Theorie)

5 $C_9H_7NO_2$ (M= 161,162)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 160 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 160

1.1.e. (4-Hydroxymethyl-phenyl)-acetonitril

Zu einer Lösung von 4,7 g (29 mmol) 4-Cyanomethyl-benzoesäure in 250 ml

10 Tetrahydrofuran werden 5,17 g (32 mmol) CDI gegeben und bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Diese Reaktionsmischung wird zu einer Lösung von 3,29 g (87 mmol) Natriumborhydrid in 200 ml Wasser derart zugetropft, dass die Temperatur 30°C nicht übersteigt. Es werden zwei Stunden nachgerührt und die Reaktionsmischung mit Kaliumhydrogensulfat-Lösung auf pH 3-4 eingestellt.

15 Anschließend wird mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abgetrennt.

Ausbeute: 2,6 g (60,9 % d. Theorie)

C_9H_9NO (M= 147,178)

20 ber.: Molpeak (M-H)⁻: 146

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 146

1.1.f. (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril

Zu einer Lösung von 2,6 g (17,66 mmol) (4-Hydroxymethyl-phenyl)-acetonitril in 25

25 ml *tert*-Butylmethylether werden bei 0°C 0,86 ml (9 mmol) Phosphortribromid getropft. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und diese nacheinander mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am

30 Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ausbeute: 2,9 g (78,1 % d. Theorie)

C_9H_8BrN (M= 210,075)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 209/211 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 209/211

1.1.g. (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

0,446 ml (5,44 mmol) Pyrrolidin und 1,366 g (9,882 mmol) Kaliumcarbonat werden in 20 ml Dimethylformamid eingetragen. Unter Rühren werden 1,038 g (4,941 mmol) (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril zugegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand mit Essigsäureethylester und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abgezogen.

10 Ausbeute: 0,732 g (74 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}N_2$ (M= 200,286)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 201 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 201

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

15 1.1.h 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

Eine Reaktionsmischung aus 0,73 g (3,66 mmol) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril und 0,1 g Raney-Nickel in 25 ml methanolischer Ammoniaklösung wird 9h bei 50°C und 3 bar Wasserstoff hydriert.

Ausbeute: 0,72 g (96,4 % d. Theorie)

20 $C_{13}H_{20}N_2$ (M= 204,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 205 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 205

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

25 1.1.i. 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Eine Lösung aus 0,4 (1,44 mmol) 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure, 0,29 g (1,44 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin, 0,46 g (1,44 mmol) TBTU, 0,19 g (1,44 mmol) HOBt und 0,42 ml (3 mmol) Triethylamin in 30 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur 14 Stunden gerührt. Die

30 Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit Wasser und Essigsäureethylester extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/ Methanol/ Ammoniak= 90:10:1).

Ausbeute: 0,47 g (70,3 % d. Theorie)

$C_{26}H_{26}ClN_3O_3$ (M= 463,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 464/466 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 464/466

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

5

1.1.j. 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Eine Reaktionsmischung aus 0,47 g (1,01 mmol) 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid und 0,1 g Raney-

10 Nickel in 50 ml methanolischer Ammoniaklösung wird 24 Stunden bei 20°C und 3 bar Wasserstoff hydriert. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0,46 g roh

$C_{26}H_{28}ClN_3O$ (M= 433,98)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436

15 R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

1.1.k. 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on

0,46 g (1,06 mmol) 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid und 5 ml Ameisensäure werden 3h bei
20 Raumtemperatur und 2h bei 100°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt, mit 6N Natronlauge alkalisch gestellt und der Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird in Dichlormethan aufgenommen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Solvens wird am Rotationsverdampfer
25 abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropylether verrieben.

Ausbeute: 0,3 g (64,6 % d. Theorie)

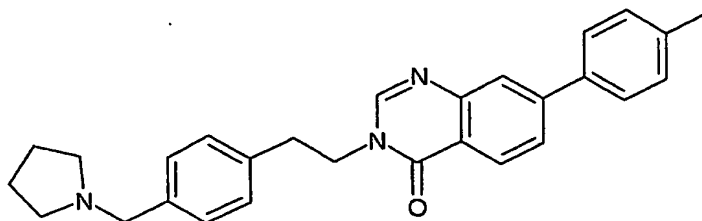
Schmelzpunkt: 178-179°C

$C_{27}H_{26}ClN_3O$ (M= 443,98)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 444 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 444

30 R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

Beispiel 1.2: 3-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-*p*-tolyl-3*H*-chinazolin-4-on



5

1.2.a. 4'-Methyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4-Brom-2-nitro-benzoesäure und 4-Methyl-phenyl-boronsäure.

Ausbeute: 1,48 g (70,8 % d. Theorie)

10 $C_{14}H_{11}NO_4$ (M= 257,24)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 256 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 256

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1)

15 1.2.b. 4'-Methyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Methyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

Ausbeute: 0,51 g (78,3 % d. Theorie)

$C_{27}H_{29}N_3O_3$ (M= 443,55)

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 444 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 444

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

25 1.2.c. 4'-Methyl-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.j aus 4'-Methyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid.

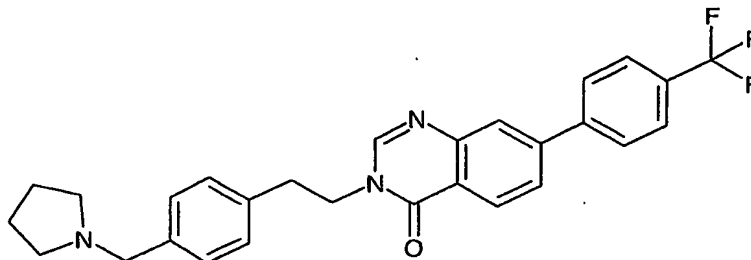
Ausbeute: 0,2 g (69,2 % d. Theorie)

$C_{28}H_{31}N_3O$ (M= 413,56)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 414 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 414

30 R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

Beispiel 1.3: 3-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-(4-trifluormethyl-phenyl)-3*H*-chinazolin-4-on



5

1.3.a. 4'-Trifluormethyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4-Brom-2-nitro-benzoesäure und 4-

10 Trifluormethyl-phenyl-boronsäure.

Ausbeute: 1,24 g (49 % d. Theorie)

$C_{14}H_8F_3NO_4$ (M= 311,21)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 310 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 310

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1)

15

1.3.b. 4'-Trifluormethyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Trifluormethyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

20 Ausbeute: 0,36 g (49,3 % d. Theorie)

$C_{27}H_{26}F_3N_3O_3$ (M= 497,52)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 498 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 498

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

25 1.3.c. 4'-Trifluormethyl-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Eine Reaktionsmischung aus 0,1 g (0,2 mmol) 4'-Trifluormethyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid und 0,08 g Platinoxid in 50 ml Essigsäureethylester wird bei 20°C 2.5h hydriert. Der Katalysator wird

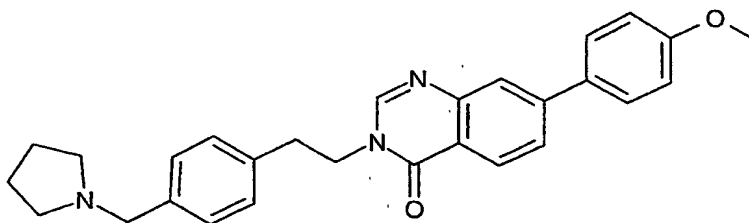
abfiltriert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak= 90:10:1).

Ausbeute: 0,06 g (63,8 % d. Theorie)

$C_{27}H_{28}N_3N_3O$ (M= 467,53)

- 5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 468 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 468
 R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

Beispiel 1.4: 7-(4-Methoxy-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on



10

1.4.a. 4'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4-Brom-2-nitro-benzoesäure und 4-Methoxyphenyl-boronsäure.

- 15 Ausbeute: 0,38 g (48,9 % d. Theorie)

$C_{14}H_{11}NO_5$ (M= 273,24)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 272 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 272
 R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1)

- 20 1.4.b. 4'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.j aus 4'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

Ausbeute: 0,23 g (57 % d. Theorie)

- 25 $C_{27}H_{29}N_3O_4$ (M= 459,55)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460
 R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

1.4.c. 4'-Methoxy-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid.

5 Ausbeute: 0,09 g (42 % d. Theorie)

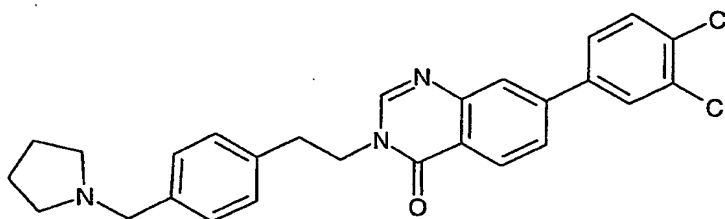
$C_{27}H_{31}N_3O_2$ (M= 429,56)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 430 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 430

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

10 **Beispiel 1.5:**

7-(3,4-Dichlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on



15 1.5.a. 3',4'-Dichlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4-Brom-2-nitro-benzoesäure und 3,4-Dichlor-phenyl-boronsäure.

Ausbeute: 0,72 g (28,4 % d. Theorie)

$C_{13}H_7Cl_2NO_4$ (M= 312,11)

20 ber.: Molpeak (M-H)⁻: 310/312/314 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 310/312/314

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1)

1.5.b. 3',4'-Dichlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

25 Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 3',4'-Dichlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

Ausbeute: 0,47 g (64,2 % d. Theorie)

$C_{26}H_{25}Cl_2N_3O_3$ (M= 498,41)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 498/500/502 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 498/500/502

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

1.5.c. 3',4'-Dichlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 3',4'-Dichlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid.

Ausbeute: 0,11 g (25 % d. Theorie)

C₂₆H₂₇Cl₂N₃O (M= 468,43)

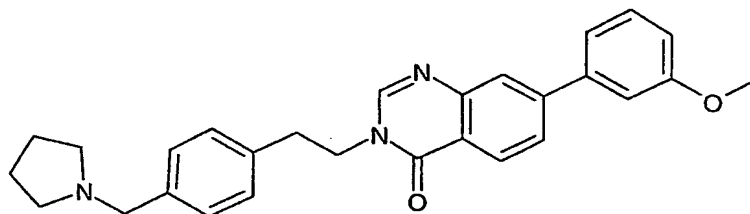
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 468/470/472

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 468/470/472

- 10 R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

Beispiel 1.6:

7-(3-Methoxy-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on



15

1.6.a. 3'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4-Brom-2-nitro-benzoesäure und 3-Methoxy-phenyl-boronsäure.

- 20 Ausbeute: 0,39 g (73,6 % d. Theorie)

C₁₄H₁₁NO₅ (M= 273,24)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 274

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 274

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1)

- 25 1.6.b. 3'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 3'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

Ausbeute: 0,39 g (57 % d. Theorie)

C₂₇H₂₉N₃O₄ (M= 459,55)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

- 5 1.6.c. 3'-Methoxy-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.j aus 3'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid.

Ausbeute: 0,11 g (30,6 % d. Theorie)

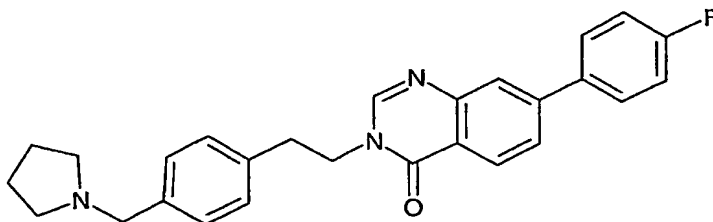
- 10 C₂₇H₃₁N₃O₂ (M= 429,56)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 430 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 430

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

Beispiel 1.7:

- 15 7-(4-Fluor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on



- 1.7.a. 4'-Fluor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure

- 20 Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4-Brom-2-nitro-benzoesäure und 4-Fluor-phenyl-boronsäure.

Ausbeute: 1,3 g (61,2 % d. Theorie)

C₁₃H₈FNO₄ (M= 261,21)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 260 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 260

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1)

25

- 1.7.b. 4'-Fluor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Fluor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

Ausbeute: 0,38 g (57,8 % d. Theorie)

$C_{26}H_{26}FN_3O_3$ (M= 447,51)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 448 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 448

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

5

1.7.c. 4'-Fluor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Fluor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid.

10 Ausbeute: 0,06 g (32 % d. Theorie)

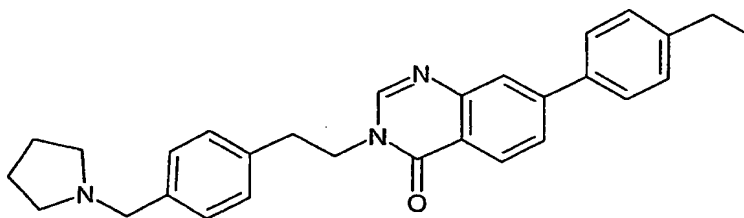
$C_{26}H_{28}FN_3O$ (M= 417,53)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 418 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 418

R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

15 **Beispiel 1.8:**

7-(4-Ethyl-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on



1.8.a. 4'-Vinyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure

20 Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4-Brom-2-nitro-benzoesäure in und 4-Vinyl-phenyl-boronsäure.

Ausbeute: 0,58 g (53 % d. Theorie)

$C_{15}H_{11}NO_4$ (M= 269,25)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 268 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 268

25 R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1)

1.8.b. 4'-Vinyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

107/334

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Vinyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

Ausbeute: 0,38 g (56,8 % d. Theorie)

$C_{28}H_{29}N_3O_3$ (M= 455,56)

- 5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 456 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 456
 R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

1.8.c. 4'-Ethyl-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

- 10 Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Vinyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid.

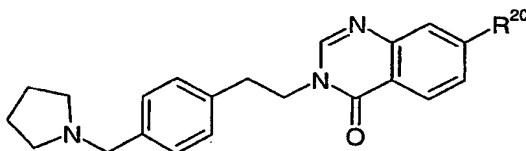
Ausbeute: 0,15 g (63,9 % d. Theorie)

$C_{28}H_{33}N_3O$ (M= 427,59)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 428 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 428

- 15 R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

Analog Beispiel 1.1.k wurden folgende Verbindungen hergestellt:



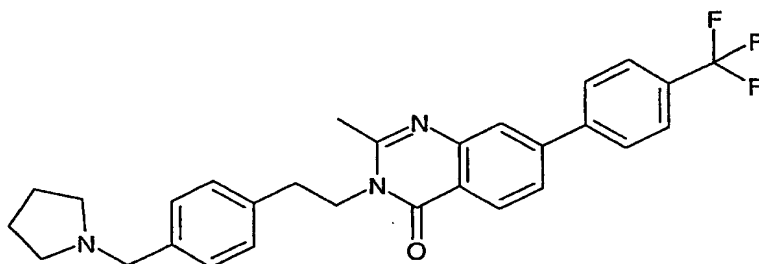
Beispiel	R ²⁰	Edukt	Summenformel	Massenspektrum	Fp [°C]	R _f -Wert
1.1	4-Chlor-phenyl	1.1.k	$C_{27}H_{26}ClN_3O$	444 [M+H] ⁺	178-179	0,35 (A)
1.2	4-Methyl-phenyl	1.2.c	$C_{28}H_{29}N_3O$	424 [M+H] ⁺	157-158	0,36 (A)
1.3	4-Trifluormethyl-phenyl	1.3.c	$C_{28}H_{26}F_3N_3O$	478 [M+H] ⁺	179-181	0,4 (A)
1.4	4-Methoxy-	1.4.c	$C_{28}H_{29}N_3O_2$	440 [M+H] ⁺	143-	0,37

108/334

	phenyl				144	(A)
1.5	3,4-Dichlor-phenyl	1.5.c	$C_{27}H_{25}Cl_2N_3O$	478/80/82 [M+H] ⁺	148- 149	0,36 (A)
1.6	3-Methoxy-phenyl	1.6.c	$C_{28}H_{29}N_3O_2$	440 [M+H] ⁺	Wachs	0,14 (A)
1.7	4-Fluor-phenyl	1.7.c	$C_{27}H_{26}FN_3O$	428 [M+H] ⁺	160- 161	0,45 (A)
1.8	4-Ethyl-phenyl	1.8.c	$C_{29}H_{31}N_3O$	438 [M+H] ⁺	165- 166	0,37 (A)

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

5 Beispiel 1.9



1.9.a 7-(4-Trifluormethyl-phenyl)-2-methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on

Eine Lösung von 0,07 g (0,15 mmol) 4'-Trifluormethyl-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid (siehe Beispiel 1.3.c) in 4 ml Essigsäure und 0,028 ml (0,3 mmol) Essigsäureanhydrid wird 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser verdünnt, mit verdünnter Natronlauge auf pH 8 eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 90:10:1)

Ausbeute: 0,008 g (11 % d. Theorie)

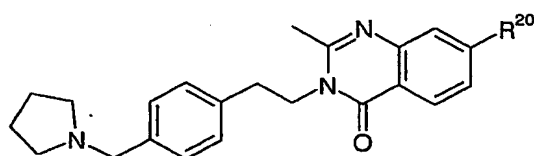
$C_{29}H_{28}F_3N_3O$ (M= 491,56)

109/334

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 492 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 492R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

Analog Beispiel 1.9.a wurden folgende Verbindungen hergestellt:

5

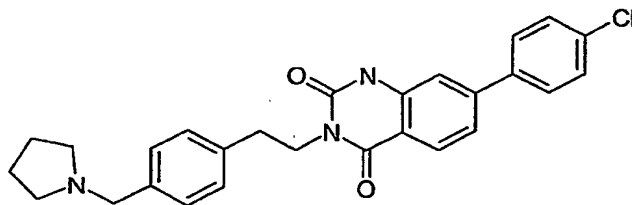


Beispiel	R ²⁰	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp [°C]	R _f -Wert
1.9	4-Trifluormethyl-phenyl	1.3.c	C ₂₉ H ₂₈ F ₃ N ₃ O	492 [M+H] ⁺	Wachs	0,36 (A)
1.10	4-Methyl-phenyl	1.2.c	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O	437 [M+H] ⁺	Wachs	0,66 (A)
1.11	4-Chlor-phenyl	1.1.j	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O	458/60 [M+H] ⁺	160- 163	0,40 (A)

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

10 Beispiel 1.10: 2-Methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-p-tolyl-3H-chinazolin-4-on

Beispiel 1.11: 7-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on

15 **Beispiel 1.12**

1.12.a 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-1 H-chinazolin-2,4-dion

Eine Reaktionsmischung aus 0,3 g (0,69 mmol) 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid (siehe Beispiel 1.1.j) und 0,1 g (0,65 mmol) CDI in 50 ml Tetrahydrofuran wird 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend werden weitere 0,1 g CDI zugesetzt und die Reaktionsmischung weitere 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens:

Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 60:1:0,1)

Ausbeute: 0,2 g (62,9 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 274-276°C

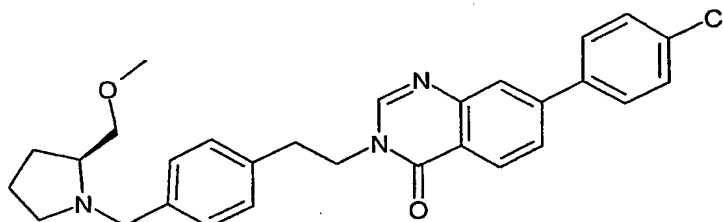
$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M= 459,98)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 50:1:0,1)

Beispiel 1.13:

7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-((S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3H-chinazolin-4-on



1.13.a [4-(2-(S)-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acetonitril
Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus 2-(S)-Methoxymethyl-pyrrolidin und (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril.

Ausbeute: 0,9 g (51,6 % d. Theorie)

$C_{15}H_{20}N_2O$ (M= 244,33)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 245 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 245

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

1.13.b 2-[4-(2-(S)-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethylamin

111/334

Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus [4-(2-(S)-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acetonitril

Ausbeute: 0,5 g (54,7 % d. Theorie)

C₁₅H₂₄N₂O (M= 248,37)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 249 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 249

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

1.13.c 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(2-(S)-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

10 Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-[4-(2-(S)-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethylamin.

Ausbeute: 0,5 g (54,7 % d. Theorie)

C₂₈H₃₀ClN₃O₄ (M= 508,02)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 508/510 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 508/510

15 R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

1.13.d 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(2-(S)-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

20 Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(2-(S)-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid.

Ausbeute: 0,24 g (51 % d.Theorie)

C₂₈H₃₂ClN₃O₂ (M= 478,03)

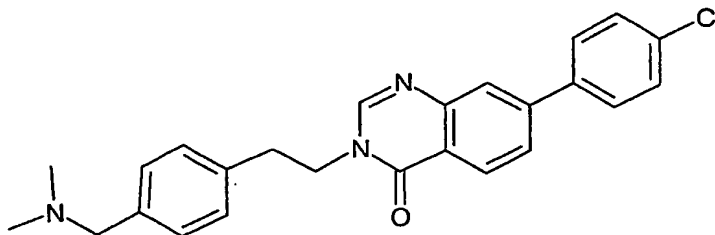
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 478/480 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 478/480

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 10:1:0,1)

25

Beispiel 1.14:

7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on



1.14.a (4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus Dimethylamin und (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril.

Ausbeute: 1.0 g (30 % d. Theorie)

5 $C_{11}H_{14}N_2$ (M= 174,24)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 175 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 175

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

1.14.b 2-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-ethylamin

10 Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus (4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-acetonitril

Ausbeute: 1.0 g roh

$C_{11}H_{18}N_2$ (M= 178,28)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 179 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 179

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

15

1.14.c 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-ethylamin

20 Ausbeute: 0,5 g (63,4 % d. Theorie)

$C_{24}H_{24}ClN_3O_3$ (M= 437,93)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 438/440 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 438/440

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

25 1.14.d 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid

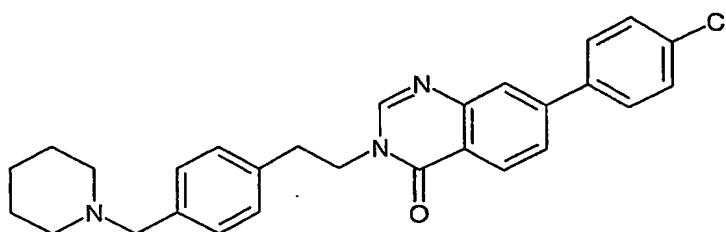
Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Ausbeute: 0,2 g (43 % d.Theorie)

30 $C_{24}H_{26}ClN_3O$ (M= 407,94)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 408/410 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 408/410

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 20:1:0,1)

Beispiel 1.15:7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on

5 1.15.a (4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus Piperidin und (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril.

Ausbeute: 1,6 g (39 % d. Theorie)

$C_{14}H_{18}N_2$ (M= 214,31)

10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 215 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 215

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

1.15.b 2-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus (4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

15 Ausbeute: 1,4 g (85,9 % d. Theorie)

$C_{14}H_{22}N_2$ (M= 218,34)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 219 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 219

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

20 1.15.c 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

Ausbeute: 0,07 g (40,7 % d. Theorie)

25 $C_{27}H_{28}ClN_3O_3$ (M= 477,99)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 478/480 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 478/480

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

114/334

1.15.d 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

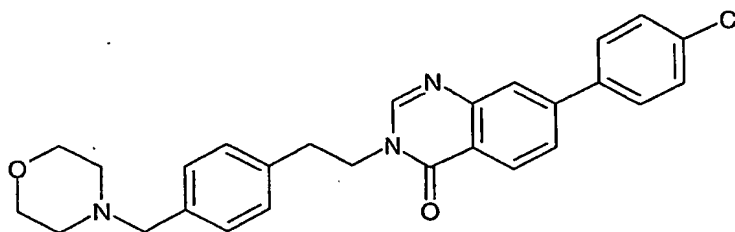
Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

5 Ausbeute: 0,05 g (76,4 % d.Theorie)

$C_{27}H_{30}ClN_3O$ (M= 448,01)

Beispiel 1.16:

7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on



10

1.16.a (4-Morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus Morpholin und (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril.

15 Ausbeute: 1,63 g (98,9 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}N_2O$ (M= 216,28)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 217 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 217

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

20 1.16.b 2-(4-Morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus (4-Morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

Ausbeute: 1,65 g (99,4 % d. Theorie)

$C_{13}H_{20}N_2O$ (M= 220,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 221 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 221

25 R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 9:1:0,1)

1.16.c 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

115/334

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

Ausbeute: 0,53 g (76,6 % d. Theorie)

$C_{26}H_{26}ClN_3O_4$ (M= 479,97)

- 5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 480/482 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 480/482
 R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 90:1:0,1)

1.16.d 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

- 10 Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

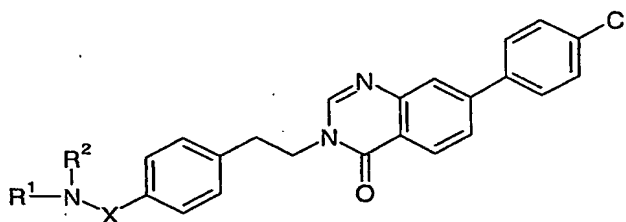
Ausbeute: 0,45 g (90,6 % d.Theorie)

$C_{26}H_{28}ClN_3O_2$ (M= 449,98)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 450/452 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 450/452

- 15 R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 90:1:0,1)

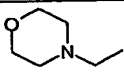
Analog Beispiel 1.1.k wurden folgende Verbindungen hergestellt:



20

Beispiel	R ¹ R ² N-X-	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp [°C]	R _f -Wert
1.13		1.13.d	$C_{29}H_{30}ClN_3O_2$	488/490 [M+H] ⁺	133- 135	0,3 (C)
1.14		1.14.d	$C_{25}H_{24}ClN_3O$	418/420 [M+H] ⁺	183	0,66 (C)
1.15		1.15.d	$C_{28}H_{28}ClN_3O$	458 [M+H] ⁺	169- 170	0,4 (D)

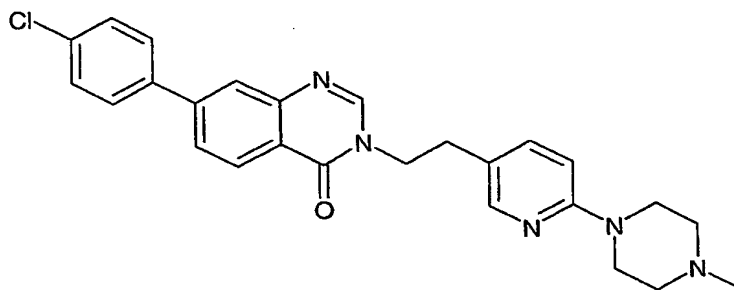
116/334

1.16		1.16.d	$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$	460/462 [M+H] ⁺	169- 170	0,77 (A)
------	---	--------	------------------------	-------------------------------	-------------	-------------

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)
 C= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 10:1:0,1)
 D= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

5

Beispiel 1.17 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-3H-chinazolin-4-on



10 1.17.a (6-Chlor-pyridin-3-yl)-acetonitril

Zu einer Lösung von 6,91 g (41,66 mmol) Kaliumiodid und 2,24 g (49,01 mmol) Natriumcyanid in 400 ml einer Ethanol/Wasser-Mischung (9:1) wird eine Lösung von 7,5 g (41,66 mmol) 2-Chlor-5-chlormethyl-pyridin, gelöst in 100 ml Ethanol, zugetropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung fünf Stunden auf 85°C

15 erhitzt. Das Solvens wird weitgehend im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser und Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol).

20 Ausbeute: 2,9 g (45,6 % d.Theorie)

$C_7H_5ClN_2$ (M= 152,58)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 151/153 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 151/153.

1.17.b [6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-acetonitril

25 Eine Lösung von 2,9 g (19 mmol) (6-Chlor-pyridin-3-yl)-acetonitril, 5,27 ml (38 mmol) Triethylamin und 2,1 ml (19 mmol) N-Methylpiperazin in 50 ml n-Butanol

wird zwei Stunden in der Mikrowelle auf 180°C erhitzt. Das Solvens wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Wasser suspendiert und anschließend mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Alox (Eluens: Petrolether/
5 Essigsäureethylester 1:1).

Ausbeute: 1 g (24,6 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 58-59°C

$C_{12}H_{16}N_4$ (M= 216,28)

10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 217 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 217
R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1).

1.17.c 2-[6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethylamin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus [6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-
15 acetonitril.

Ausbeute: 0,94 g (96 % d. Theorie)

$C_{12}H_{20}N_4$ (M= 220,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 221 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 221.

20 1.17.d 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.j aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-[6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethylamin.

Ausbeute: 0,48 g (36,7 % d. Theorie)

25 Schmelzpunkt: 158-159°C

$C_{25}H_{26}ClN_5O_3$ (M= 479,97)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 480/482 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 480/482.

30 1.17.e 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amid.

Ausbeute: 0,12 g (64 % d.Theorie)

118/334

Schmelzpunkt: 198-199°C

 $C_{25}H_{28}ClN_5O$ (M= 449,98)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 450/452gef.: Molpeak (M+H)⁺: 450/452.

- 5 1.17.f 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-3H-chinazolin-4-on

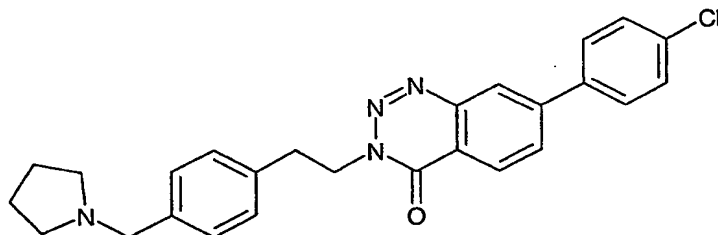
Hergestellt analog Beispiel 1.1.I aus 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amid und Ameisensäure.

Ausbeute: 0,06 g (53,5 % d.Theorie)

- 10 Schmelzpunkt: 263-264°C

 $C_{26}H_{26}ClN_5O$ (M= 459,98)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462gef.: Molpeak (M+H)⁺: 4460/462.

- 15 **Beispiel 1.18** 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-on



- 1.18.a 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-on
- 20 Zu einer Lösung von 0,27 g (0,62 mmol) 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid (siehe Beispiel 1.1.j) in je 10 ml Methanol und 1N Salzsäure wird bei einer Temperatur zwischen 0°C und 5°C eine Lösung von 0,09 g (0,93 mmol) Natriumnitrit in 2 ml Wasser langsam
- 25 Raumtemperatur gerührt, nachfolgend mit 30 ml Wasser verdünnt und mit Ammoniaklösung alkalisch gestellt. Die wäßrige Lösung wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über

Aktivkohle filtriert. Das Solvens wird entfernt und der Rückstand mit Diisopropylether gewaschen.

Ausbeute: 0,09 g (32,5 % d. Theorie)

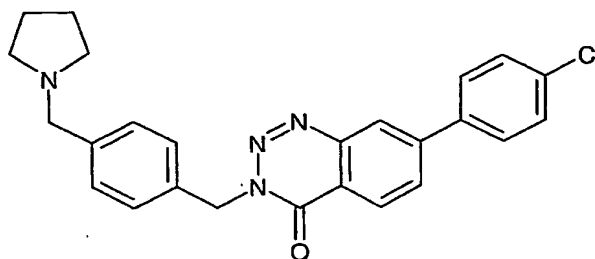
Schmelzpunkt: 151-152°C

5 $C_{26}H_{25}ClN_4O$ (M= 444,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol=10:1).

Beispiel 1.19 7-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyl)-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-on



1.19.a 4-(1-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus Piperidin und 4-Brommethyl-benzonitril

15 Ausbeute: 2,4 g (85,9 % d. Theorie)

$C_{12}H_{14}N_2$ (M= 186,25)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 187 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 187

R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak=8:2:1).

20 1.19.b 4-(1-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus 4-(1-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzonitril

Ausbeute: 2,42 g (98,7 % d. Theorie)

$C_{12}H_{18}N_2$ (M= 190,29)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 191 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 191

25 R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak=90:10:1).

1.19.c 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamid

120/334

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-(1-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamin.

Ausbeute: 0,28 g (28,8 % d. Theorie)

$C_{25}H_{24}ClN_3O_3$ (M= 449,94)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 450/452 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 450/452.

1.19.d. 3-Amino-4'-chlor-biphenyl-4-carbonsäure-4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamid

10 Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamid.

Ausbeute: 0,19 g (72,7 % d.Theorie)

$C_{25}H_{26}ClN_3O$ (M= 419,95)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 420/422 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 420/422.

15 1.19.e 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzyl]-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-on

Hergestellt analog Beispiel 1.18.a aus 3-Amino-4'-chlor-biphenyl-4-carbonsäure-4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamid.

Ausbeute: 0,045 g (31,4 % d. Theorie)

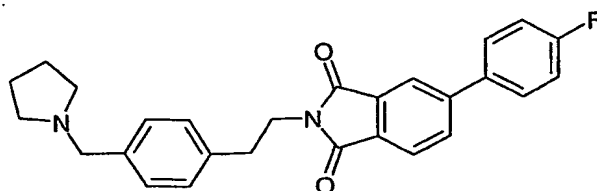
20 Schmelzpunkt: 147-148°C

$C_{25}H_{23}ClN_4O$ (M= 430,94)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol=10:1).

25 **Beispiel 1.20** 5-(4-Fluor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-isoindol-1,3-dion



1.20.a 5-Brom-2-[2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl]-isoindol-1,3-dion

121/334

Eine Lösung von 0,8 g (3,52 mmol) 5-Brom-isobenzofuran-1,3-dion und 0,72 g (3,52 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (siehe Beispiel 1.1.h) in 10 ml Essigsäure wird vier Stunden auf 110°C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Wasser gegossen, mit 2N Natronlauge alkalisch gestellt und der Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0,5 g (34,3 % d. Theorie)

$C_{21}H_{21}BrN_2O_2$ (M= 413,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 413/415

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 413/415.

10

1.20.b. 5-(4-Fluor-phenyl)-2-{2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-isoindol-1,3-dion

Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 5-Brom-2-{2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-isoindol-1,3-dion und 4-Fluor-phenylboronsäure.

15 Ausbeute: 0,01 g (4,8 % d. Theorie)

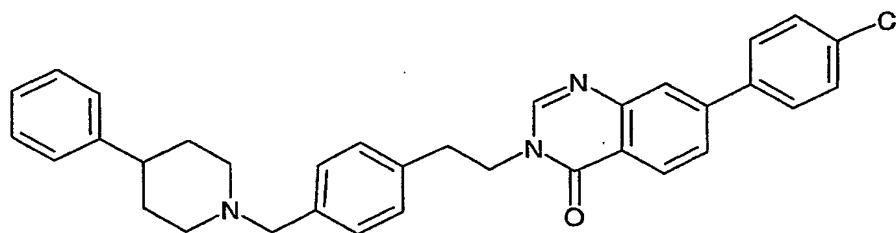
$C_{27}H_{25}FN_2O_2$ (M= 428,51)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 429

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 429.

Beispiel 1.21:

20 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3H-chinazolin-4-on



1.21.a [4-(4-Phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acetonitril

25 Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus 4-Phenylpiperidin und (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril.

Ausbeute: 3,8 g (98 % d. Theorie)

$C_{20}H_{22}N_2$ (M= 290,41)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 291

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 291

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

1.21.b 2-[4-(4-Phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethylamin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus [4-(4-Phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-

5 acetonitril.

Ausbeute: 3,6 g roh

C₂₀H₂₆N₂ (M= 294,44)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 295 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 295

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 20:1)

10

1.21.c 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und

2-[4-(4-Phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethylamin

15 Ausbeute: 1,33 g (70,7 % d. Theorie)

C₃₃H₃₂ClN₃O₃ (M= 554,09)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 554/556 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 554/556

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 10:1:0,1)

20 1.21.d 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

Ausbeute: 0,82 g (65,2 % d.Theorie)

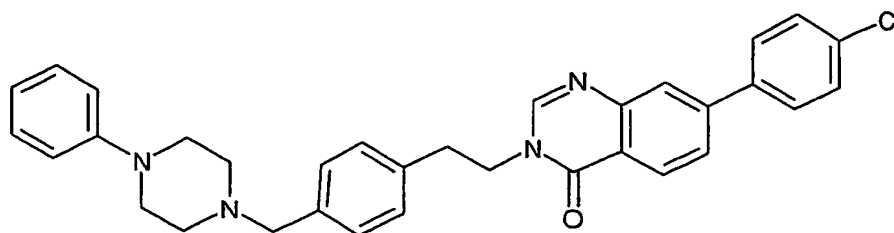
25 C₃₃H₃₄ClN₃O (M= 524,11)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 524/526/528 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 524/526/528

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10:1)

Beispiel 1.22:

30 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(4-phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3H-chinazolin-4-on



1.22.a [4-(4-Phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus 4-Phenylpiperazin und (4-Brommethyl-
5 phenyl)-acetonitril.

Ausbeute: 3,7 g (97 % d. Theorie)

$C_{19}H_{21}N_3$ (M= 291,39)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 292 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 292

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

10

1.22.b 2-[4-(4-Phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethylamin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus [4-(4-Phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-
acetonitril

Ausbeute: 1,1 g (28,6 % d. Theorie)

15 $C_{19}H_{25}N_3$ (M= 295,43)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 296 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 296

1.22.c 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(4-phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

20 Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und
2-[4-(4-Phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethylamin

Ausbeute: 0,32 g (18,2 % d. Theorie)

$C_{32}H_{31}ClN_4O_3$ (M= 555,08)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 555/557 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 555/557

25

1.22.d 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(4-phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-{2-
[4-(4-phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

Ausbeute: 0,11 g (38,8 % d.Theorie)

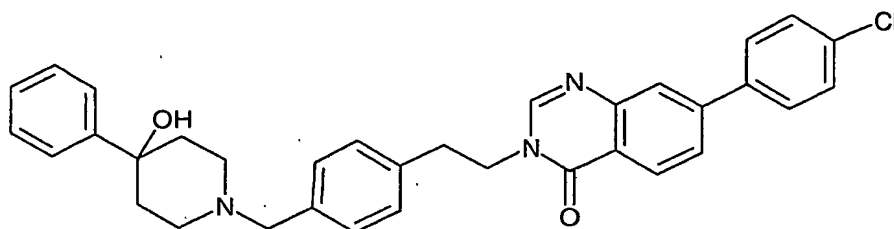
$C_{32}H_{33}ClN_4O$ (M= 525,09)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 525/527

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 525/527

5 Beispiel 1.23:

7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3H-chinazolin-4-on



10 1.23.a [4-(4-Hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus 4-Hydroxy-4-phenylpiperidin und (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril.

Ausbeute: 3,8 g (98 % d. Theorie)

$C_{20}H_{22}N_2O$ (M= 306,41)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 307 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 307

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

1.23.b 2-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethylamin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus [4-(4-Hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acetonitril

20

Ausbeute: 3,36 g (92,1 % d. Theorie)

$C_{20}H_{26}N_2O$ (M= 310,44)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 311 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 311

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0,1)

25

1.23.c 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethylamin

Ausbeute: 1,2 g (65,3 % d. Theorie)

$C_{33}H_{32}ClN_3O_4$ (M= 570,09)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 570/572 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 570/572

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 10:1:0,1)

5

1.23.d 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

10 Ausbeute: 1,04 g (91,5 % d.Theorie)

$C_{33}H_{34}ClN_3O_2$ (M= 540,11)

Schmelzpunkt: 175-180°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 540/542/544 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 540/542/544

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 10:1:0,1)

15

1.23.e. 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3H-chinazolin-4-on

Hergestellt analog Beispiel 1.1.k. aus 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid.

20 Ausbeute: 0,025 g (8,2 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 204-205°C

$C_{34}H_{32}ClN_3O_2$ (M= 550.10)

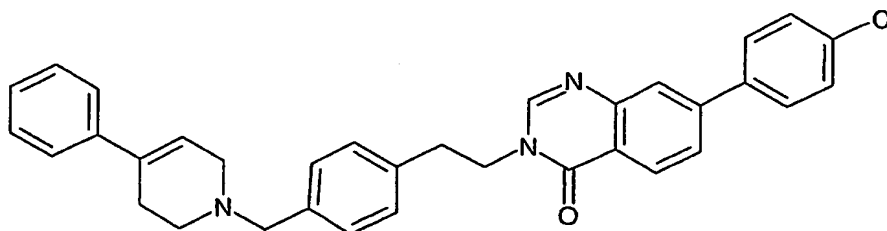
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 550/552 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 550/552

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 10:1:0.1)

25

Beispiel 1.24:

7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(4-phenyl-3,6-dihydro-2H-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3H-chinazolin-4-on



1.24.a.. 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(4-phenyl-3,6-dihydro-2H-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-chinazolin-4-on

Hergestellt analog Beispiel 1.1.k. aus 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid als Nebenprodukt in Beispiel 123.e.

Ausbeute: 0,08 g (27,1 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 166-167°C

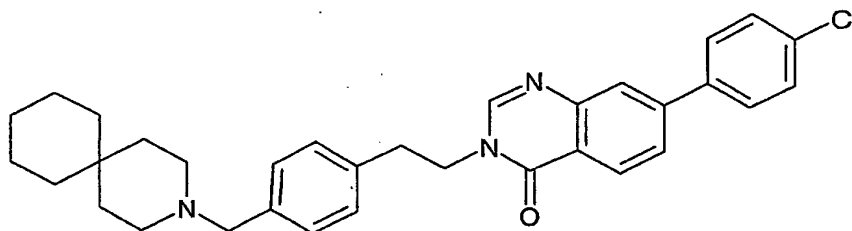
C₃₄H₃₀ClN₃O (M= 532,09)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 532/534 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 532/534

R_f-Wert: 0.57 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 10:1)

Beispiel 1.25:

7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-chinazolin-4-on



1.25.a [4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-ylmethyl)-phenyl]-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus 3-Aza-spiro[5.5]undecan und (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril.

Ausbeute: 3,38 g (98 % d. Theorie)

C₁₉H₂₆N₂(M= 282,43)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 283 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 283

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

1.25.b 2-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-ylmethyl)-phenyl]-ethylamin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus [4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-ylmethyl)-phenyl]-acetonitril

Ausbeute: 3,33 g (96,6 % d. Theorie)

$C_{19}H_{30}N_2$ (M= 286,46)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 287 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 287

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 20:1)

- 5 1.25.c 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(3-aza-spiro[5.5]undec-3-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-ylmethyl)-phenyl]-ethylamin

Ausbeute: 1 g (52,5 % d. Theorie)

- 10 $C_{32}H_{36}ClN_3O_3$ (M= 546,11)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 546/548 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 546/548

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 20:1)

- 15 1.25.d 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(3-aza-spiro[5.5]undec-3-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(3-aza-spiro[5.5]undec-3-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

Ausbeute: 0,8 g (84,7 % d.Theorie)

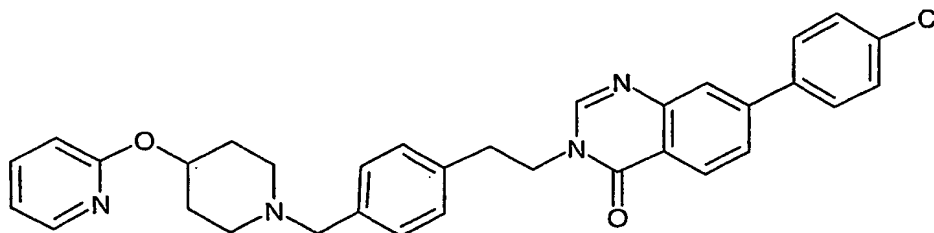
$C_{32}H_{38}ClN_3O$ (M= 516,13)

- 20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 516/518 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 516/518

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10:1)

Beispiel 1.26:

- 25 7-(4-Chlor-phenyl)-3-(2-{4-[4-(pyridin-2-yloxy)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-ethyl)-3H-chinazolin-4-on



- 1.26.a {4-[4-(Pyridin-2-yloxy)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus 2-(Piperidin-4-yloxy)-pyridin und (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril.

Ausbeute: 0,91 g (49,8 % d. Theorie)

$C_{19}H_{21}N_3O$ (M= 307,39)

- 5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 308 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 308
R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1)

1.26.b 2-{4-[4-(Pyridin-2-yloxy)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-ethylamin

- 10 Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus {4-[4-(Pyridin-2-yloxy)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-acetonitril

Ausbeute: 0,92 g (99,8 % d. Theorie)

$C_{19}H_{25}N_3O$ (M= 311,43)

- ber.: Molpeak (M+H)⁺: 312 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 312
R_f-Wert: 0.16 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1)

15

1.26.c 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-(2-{4-[4-(pyridin-2-yloxy)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-{4-[4-(Pyridin-2-yloxy)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-ethylamin

- 20 Ausbeute: 0,8 g (97,2 % d. Theorie)

$C_{32}H_{31}ClN_4O_4$ (M= 571,08)

- ber.: Molpeak (M+H)⁺: 571/573 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 571/573
R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1)

- 25 1.26.d 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-(2-{4-[4-(pyridin-2-yloxy)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-(2-{4-[4-(pyridin-2-yloxy)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-ethyl)-amid

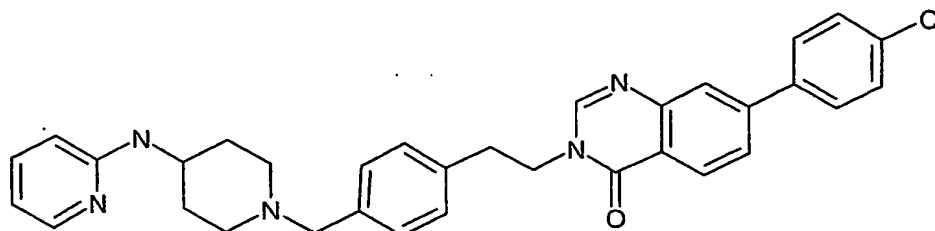
Ausbeute: 0,38 g (50 % d.Theorie)

- 30 $C_{32}H_{33}ClN_4O_2$ (M= 541,09)

- ber.: Molpeak (M+H)⁺: 541/543 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 541/543
R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1)

Beispiel 1.27:

7-(4-Chlor-phenyl)-3-(2-{4-[4-(pyridin-2-ylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-ethyl)-3*H*-chinazolin-4-on



5

1.27.a {4-[4-(Pyridin-2-ylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-acetonitril

Hergestell analog Beispiel 1.1.g aus 2-(Piperidin-4-ylamino)-pyridin und (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril.

Ausbeute: 1,57 g (86,1 % d. Theorie)

10 $C_{19}H_{22}N_4$ (M= 306,41)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 307 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 307

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1)

1.27.b 2-{4-[4-(Pyridin-2-ylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-ethylamin

15 Hergestell analog Beispiel 1.1.h aus {4-[4-(Pyridin-2-ylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-acetonitril

Ausbeute: 1,62 g (99,8 % d. Theorie)

$C_{19}H_{26}N_4$ (M= 310,44)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 311 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 311

20 R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1)

1.27.c 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-(2-{4-[4-(pyridin-2-ylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-ethyl)-amid

Hergestell analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und
25 2-{4-[4-(Pyridin-2-ylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-ethylamin

Ausbeute: 0,36 g (43,8 % d. Theorie)

$C_{32}H_{32}ClN_5O_3$ (M= 570,09)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 570/572 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 570/572

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1)

1.27.d 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-(2-{4-[4-(pyridin-2-ylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-ethyl)-amid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-(2-{4-[4-(pyridin-2-ylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-ethyl)-amid

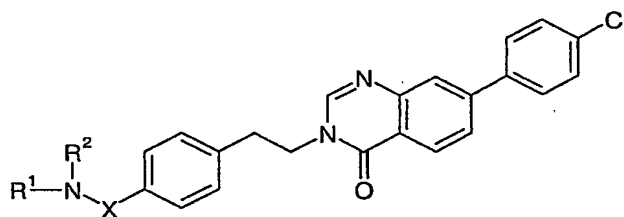
Ausbeute: 0,29 g (85,7 % d.Theorie)

$C_{32}H_{34}ClN_5O$ (M= 540,11)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 540/542 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 540/542

- 10 R_F-Wert: 0.27 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1)

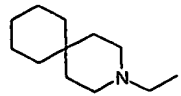
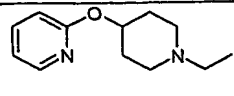
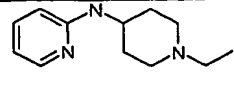
Analog Beispiel 1.1.k wurden folgende Verbindungen hergestellt:



15

Beispiel	R ¹ R ² -N-X-	Edukt	Summenformel	Massenspektrum	Fp [°C]	R _F -Wert
1.21		1.21.d	C ₃₄ H ₃₂ ClN ₃ O	534/536 [M+H] ⁺	178- 179	0,72 (E)
1.22		1.22.d	C ₃₃ H ₃₁ ClN ₄ O	535/537 [M+H] ⁺	199- 200	
1.23		1.23.d	C ₃₄ H ₃₂ ClN ₃ O ₂	550/552 [M+H] ⁺	204- 205	0,46 (F)
1.24		1.23.d	C ₃₄ H ₃₀ ClN ₃ O	532/534 [M+H] ⁺	166- 167	0,57 (E)

131/334

1.25		1.25.d	$C_{33}H_{36}ClN_3O$	526/528 [M+H] ⁺	184- 185	0,62 (E)
1.26		1.26.d	$C_{33}H_{31}ClN_4O_2$	551/553 [M+H] ⁺	154- 158	0,46 (A)
1.27		1.27.d	$C_{33}H_{32}ClN_5O$	550/552 [M+H] ⁺	164- 166	0,45 (A)

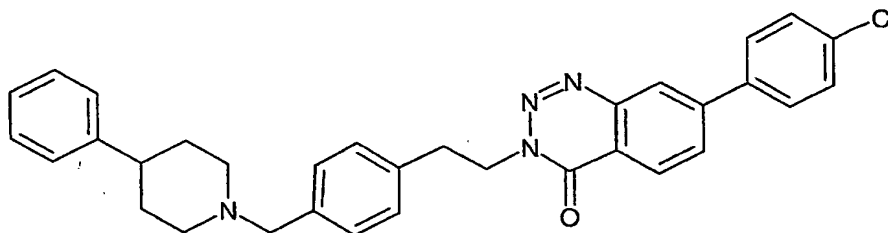
R_F-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

E= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 10:1)

F= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 10:1:0,1)

5

Beispiel 1.28 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-on



1.28.a 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-

10 3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-on

Hergestellt analog Beispiel 1.18.a aus 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid.

Ausbeute: 0,13 g (50,9 % d.Theorie)

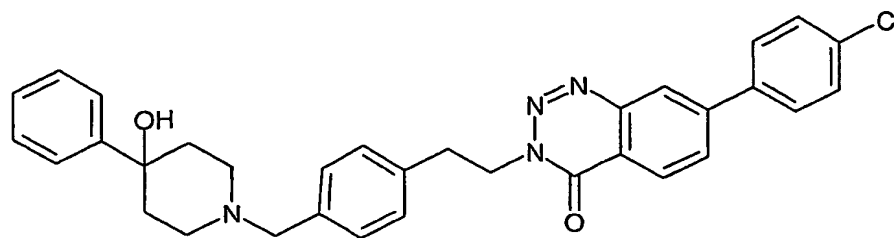
Schmelzpunkt: 183-184°C

15 $C_{33}H_{31}ClN_4O$ (M= 535,09)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 535/537 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 535/537

R_F-Wert: 0.66 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 10:1)

Beispiel 1.29 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazin-4-on



1.29.a 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazin-4-on

Hergestellt analog Beispiel 1.18.a aus 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid.

Ausbeute: 0,21 g (68,7 % d.Theorie)

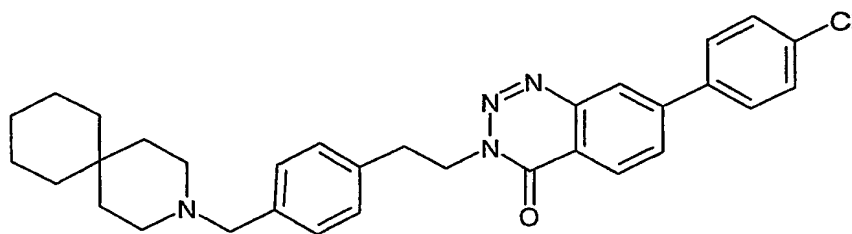
Schmelzpunkt: 265-266°C

10 C₃₃H₃₁ClN₄O₂ (M= 551,09)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 551/553 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 551/553

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 10:1)

Beispiel 1.30 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(3-aza-spiro[5.5]undec-3-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazin-4-on



1.30.a 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(3-aza-spiro[5.5]undec-3-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazin-4-on

Hergestellt analog Beispiel 1.18.a aus 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(3-aza-spiro[5.5]undec-3-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid.

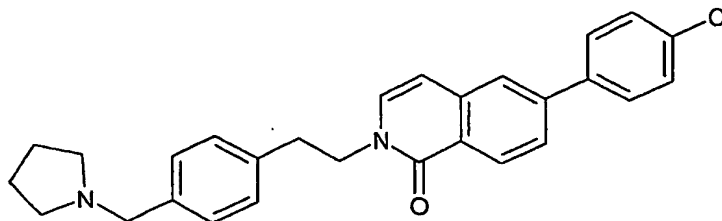
Ausbeute: 0,14 g (54,9 % d.Theorie)

Schmelzpunkt: 165-166°C

20 C₃₂H₃₅ClN₄O (M= 527,11)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 527 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 527

25 R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 10:1)

Beispiel 1.31:6-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-2*H*-isochinolin-1-on

5

1.31.a. 2-[2-(4-Brom-phenyl)-ethoxy]-tetrahydro-pyran

Zu einer Lösung aus 4,83 g (24,02 mmol) 2-(4-Brom-phenyl)-ethanol in 12 ml Dichlormethan werden bei 0°C nacheinander 0,025 g p-Toluolsulfonsäure und 2,575 ml (28,22 mmol) Dihdropyran zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Alox (Eluens: Cyclohexan/ Essigsäureethylester= 8:2). Ausbeute: 37 g (32,8 % d. Theorie)

15 C₁₃H₁₇BrO₂ (M= 285,18)ber.: Molpeak (M)⁺: 284/286 gef.: Molpeak (M)⁺: 284/286

1.31.b 4-[2-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-benzaldehyd

Zu einer Lösung von 5 g (17,53 mmol) 2-[2-(4-Brom-phenyl)-ethoxy]-tetrahydro-pyran in 80 ml Tetrahydrofuran werden bei -70°C 11,5 ml (18,41 mmol) einer 1,6 M n-Butyllithiumlösung zugetropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Im Anschluß werden 2,8 ml (36,46 mmol) Dimethylformamid zugetropft und die Reaktionsmischung zwei Stunden weiter bei -70°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/ Essigsäureethylester= 6:4). Ausbeute: 2,8 g (68,2 % d. Theorie)

$C_{14}H_{18}O_3$ (M= 234,29)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 235 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 235

R_f-Wert: 0.57 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 3:1)

5 1.31.c 4-(2-Hydroxy-ethyl)-benzaldehyd

Eine Lösung von 2,8 g (11,95 mmol) 4-[2-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-benzaldehyd in einer Mischung aus 48 ml 1M Salzsäure und 60 ml Aceton wird fünf Stunden bei 5°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 140 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert.

10 Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/ Essigsäureethylester= 1:1).

Ausbeute: 1,3 g (72,4 % d.Theorie)

15 $C_9H_{10}O_2$ (M= 150,17)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 151 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 151

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 1:1)

1.31.d 2-(4-[1,3]Dioxan-2-yl-phenyl)-ethanol

20 Eine Suspension aus 9,4 g (62,59 mmol) 4-(2-Hydroxy-ethyl)-benzaldehyd, 15,83 ml (219,07 mmol) 1,3-Propandiol, 0,3 g p-Toluolsulfonsäure und 150 ml Toluol wird drei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.

25 Ausbeute: 8 g (61,4 % d.Theorie)

$C_{12}H_{16}O_3$ (M= 208,26)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 209 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 209

1.31.e Methansulfonsäure-2-(4-[1,3]dioxan-2-yl-phenyl)-ethylester

30 8 g (38,41 mmol) 2-(4-[1,3]Dioxan-2-yl-phenyl)-ethanol und 10,65 ml (42,25 mmol) Triethylamin werden in 300 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 3,27 ml Methansulfonsäurechlorid, gelöst in 50 ml Dichlormethan, versetzt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dreimal mit

Wasser extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether/Essigsäureethylester= 1:1).

Ausbeute: 7,7 g (70 % d.Theorie)

5 $C_{13}H_{18}O_5S$ (M= 286,34)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 287 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 287

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 1:1)

1.31.f (E)-3-(3-Brom-phenyl)-acryloylazid

10 Zu einer Lösung aus 25 g (111,1 mmol) (E)-3-(3-Brom-phenyl)-acrylsäure und 15,26 ml (110,10 mmol) Triethylamin in 800 ml Aceton werden bei 0°C 11,5 ml (121,11 mmol) Chlorameisensäureethylester zugetropft. Nach einer Stunde werden ebenfalls bei 0°C 11,45 g (176,16 mmol) Natriumazid, gelöst in 88 ml destilliertem Wasser, zugetropft. Man läßt die Reaktionsmischung auf

15 Raumtemperatur erwärmen und gießt diese anschließend auf 1,3 l Eiswasser. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 30°C getrocknet.

Ausbeute: 21,1 g (76,1 % d.Theorie)

$C_9H_6BrN_3O$ (M= 252,07)

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258

R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 1:1)

1.31.g 6-Brom-2*H*-isochinolin-1-on

150 g Biphenylether und 7,08 ml (29,75 mmol) Tributylamin werden auf 100°C

25 erwärmt. Bei dieser Temperatur werden 5 g (19,83 mmol) (E)-3-(3-Brom-phenyl)-acryloylazid zugegeben und anschließend zwei Stunden auf 195-205°C erwärmt. Danach läßt man die Reaktionsmischung abkühlen und gießt sie gekühltes in n-Hexan. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit einer Mischung aus gekühltem n-Hexan und Diethylether gewaschen. Anschließend wird der Feststoff im

30 Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet. Der Feststoff wird mit einer Mischung aus Diisopropylether und Essigsäureethylester gerührt und der Trocknungsvorgang wiederholt.

Ausbeute: 0,6 g (13,5 % d.Theorie)

$C_9H_6BrN_3O$ (M= 224,05)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 224/226 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 224/226

1.31.h 6-(4-Chlor-phenyl)-2*H*-isochinolin-1-on

- 5 Eine Reaktionsmischung aus 0,57 g (2,54 mmol) 6-Brom-2*H*-isochinolin-1-on, 0,398 g (2,54 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure, 2,6 ml einer 2M Natriumcarbonatlösung in 20 ml Dioxan und 5 ml Methanol wird zwei Stunden in der Mikrowelle auf 110°C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Wasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und im Umlufttrockenschrank bei
10 40°C getrocknet.

Ausbeute: 0,42 g (64,6 % d.Theorie)

$C_{15}H_{10}ClNO$ (M= 255,70)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 10:1)

15

1.31.i 2-[2-(4-Formyl-phenyl)-ethyl]-6-(4-chloro-phenyl)-2*H*-isochinolin-1-on

- Eine Lösung von 0,41 g (1,6 mmol) 6-(4-Chlor-phenyl)-2*H*-isochinolin-1-on in 10 ml Dimethylformamid wird mit 0,18 g (1,6 mmol) Kaliumtertiärbutylat versetzt und
30 Minuten bei 50°C gerührt. Anschließend erfolgt die Zugabe von 0,46 g (1,6
20 mmol) Methansulfonsäure-2-(4-[1,3]dioxan-2-yl-phenyl)-ethylester. Das Reaktionsgemisch wird fünf Stunden bei 180°C in der Mikrowelle erhitzt und anschließend auf eine 10%ige Zitronensäurelösung gegossen. Es wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch
25 Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petroether/ Essigsäureethylester= 3:1 bis 1:1).

Ausbeute: 0,15 g (24,1 % d.Theorie)

$C_{24}H_{18}ClNO_2$ (M= 387,87)

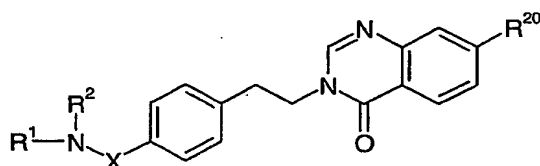
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 388/390 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 388/390

- 30 R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Petroether/Essigsäureethylester 1:1)

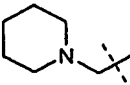
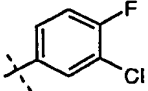
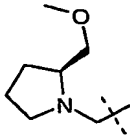
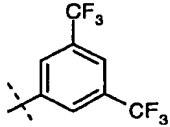

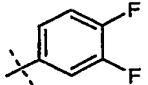
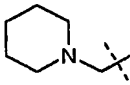
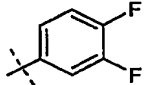
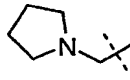
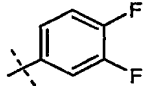
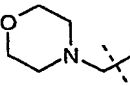
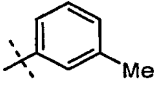

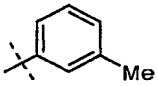
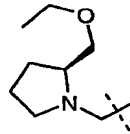
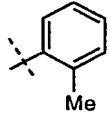
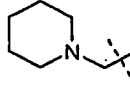
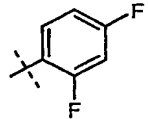
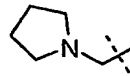
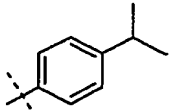
1.31.j 6-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-2*H*-isochinolin-1-on

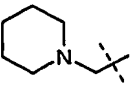
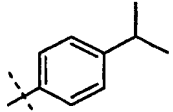
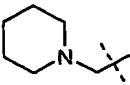
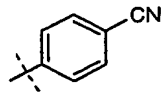

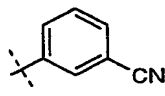
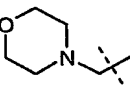
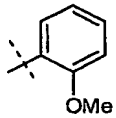
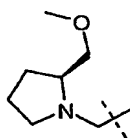
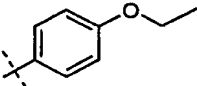

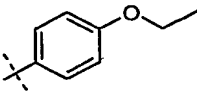
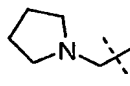
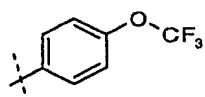
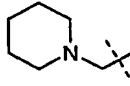
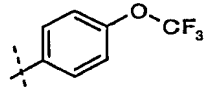
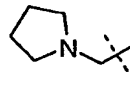
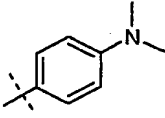
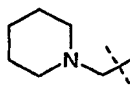
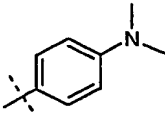
137/334

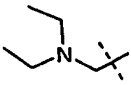
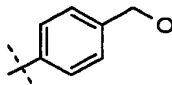
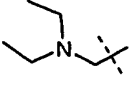
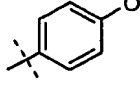
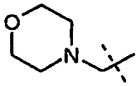
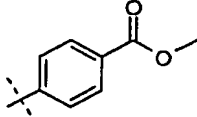
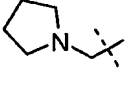
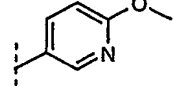
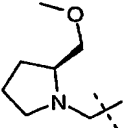

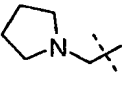
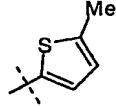
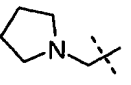
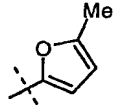
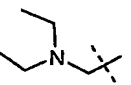
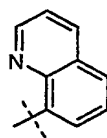
- 0,14 g (0,36 mmol) 2-[2-(4-Formyl-phenyl)-ethyl]-6-(4-chloro-phenyl)-2*H*-isochinolin-1-on und 0,03 ml (0,36 mmol) Pyrrolidin werden in 40 ml Dichlormethan gelöst. Mit Eisessig wird ein pH-Wert von drei eingestellt. Im Anschluß werden 0,076 g (0,36 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugesetzt und
- 5 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung mit 2M Natriumcarbonatlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol 10:1 bis 1:1).
- Ausbeute: 0,04 g (25 % d.Theorie)
- 10 Schmelzpunkt: 136-137°C
 $C_{28}H_{27}ClN_2O$ (M= 442,99)
- ber.: Molpeak (M+H)⁺: 443 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 443
 R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10:1)
- 15 Analog der Beispiele 1.1 bis 1.31 werden folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel	R^1R^2N-X-	R^{20}
1.32		
1.33		
1.34		

1.35		
1.36		
1.37		
1.38		
1.39		
1.40		
1.41		
1.42		
1.43		
1.44		

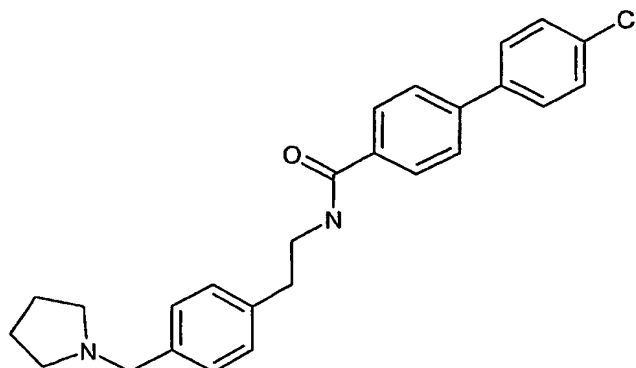
1.45		
1.46		
1.47		
1.48		
1.49		
1.50		
1.51		
1.52		
1.53		
1.54		

1.55		
1.56		
1.57		
1.58		
1.59		
1.60		
1.61		
1.62		

Beispiel 2.1:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

141/334



2.1.a 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure

5.83 g (29.0 mmol) 4-Brom-benzoesäure wird in 50 mL Dioxan und 29 mL 2M-Natriumcarbonat-Lösung gelöst. Nacheinander werden 4.5 g (29.0 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure und 1.68 g (1.45 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium zugegeben und die Reaktion 6 h am Rückfluß gekocht. Die heiße Reaktionslösung wird über einen Glasfaserfilter abgesaugt. Das Filtrat wird mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Zitronensäure angesäuert und eine Stunde bei 0°C gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 5.1 g (75.6 % d. Theorie)

 $C_{13}H_9ClO_2$ (M= 232,668)ber.: Molpeak (M-H)⁻: 231/233gef.: Molpeak (M-H)⁻: 231/233.

2.1.b. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Zu einer Suspension von 251 mg (1.08 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure in 5 mL THF wird bei Raumtemperatur 471 mg (1.47 mmol) TBTU und 0.26 mL (1.47 mmol) Hünigbase gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 10 min gerührt und dann werden 200 mg (0.98 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (siehe Beispiel 1.1.h) zugegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt, die wässrige Phase mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit *tert*-Butylmethylether unter Erwärmen verrührt. Der entstandene

Feststoff wird abfiltriert, mit wenig *tert*-Butylmethylether gewaschen und an der Luft getrocknet.

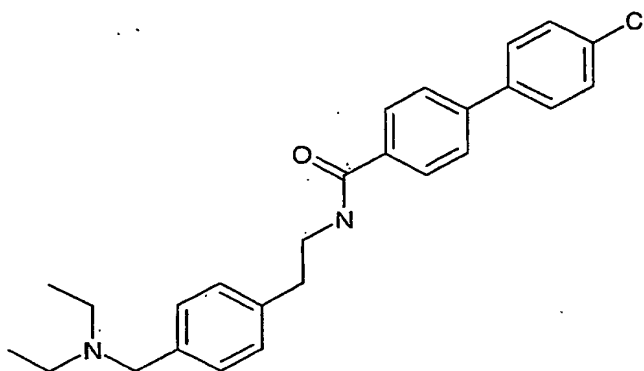
Ausbeute: 210 mg (51,2 % d. Theorie)

$C_{26}H_{27}ClN_2O$ (M= 418,971)

- 5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 419/421 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 419/421
R_f-Wert: 0.57 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1: 0,1).

Beispiel 2.2:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid



10

2.2.a (4-Diethylaminomethyl-phenyl)-acetonitril

- 0.88 mL (8.38 mmol) Diethylamin wird in 30 mL Aceton gelöst und nacheinander werden 2.1 g (15,2 mmol) Kaliumcarbonat und 1.6 g (7.62 mmol) (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril (siehe 1.1.f) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei
15 Raumtemperatur gerührt, über eine Glasfritte filtriert und mit Essigester nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt, mit Wasser und Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Weitere
20 Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 9:1).

Ausbeute: 900 mg (58,4 % d. Theorie)

$C_{13}H_{18}N_2$ (M= 202,30)

- ber.: Molpeak (M+H)⁺: 203 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 203
25 R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

143/334

2.2.b. 2-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-ethylamin

Eine Lösung von 900 mg (4.45 mmol) (4-Diethylaminomethyl-phenyl)-acetonitril in 20 mL methanolischer Ammoniak-Lösung wird mit 100 mg Raney-Nickel versetzt und bei 50°C und 5 bar im Autoklaven geschüttelt. Nach Absaugen des

5 Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 900 mg (98,0 % d. Theorie)

$C_{13}H_{22}N_2$ (M= 206,334)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 207 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 207

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

10

2.2.c. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.1.b aus 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure (248 mg, 1.07 mmol) und 2-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-ethylamin (200 mg, 0.97 mmol).

15 Ausbeute: 280 mg (68,6 % d. Theorie)

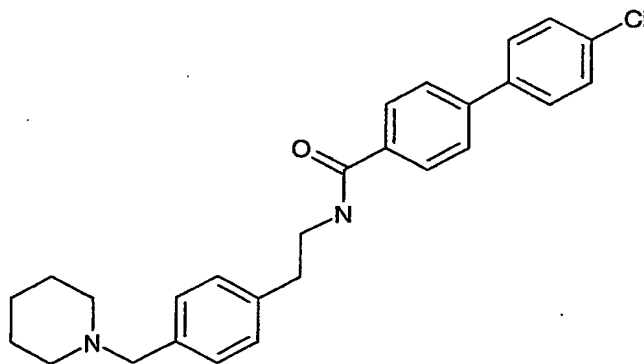
$C_{26}H_{29}ClN_2O$ (M= 420,987)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 421/423 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 421/423

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

20 **Beispiel 2.3:**

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.3.a. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

25

144/334

Hergestellt analog Beispiel 2.1.b aus 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure (234 mg, 1.01 mmol) und 2-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (siehe 1.15.b, 200 mg, 0.92 mmol).

Ausbeute: 260 mg (65,6 % d. Theorie)

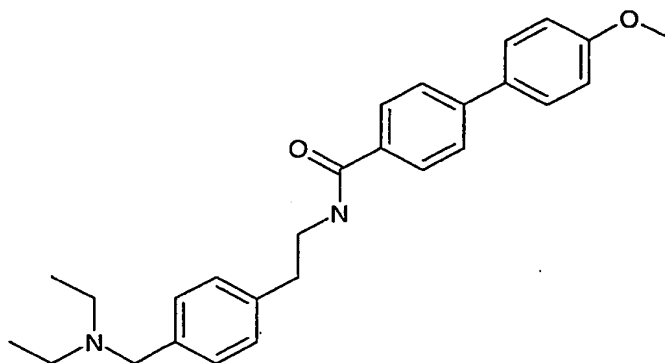
5 $C_{27}H_{29}ClN_2O$ (M= 432,998)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435

R_f-Wert: 0.57 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.4:

10 4'-Methoxy-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.4.a 1-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-ethanon

Zu einer Lösung von 11.3 g (85.0 mmol) Aluminiumchlorid in 100 mL

15 Schwefelkohlenstoff wird 4-Methoxybiphenyl gegeben. Die Mischung wird auf 40°C erwärmt und dann wird sehr langsam mit 6.07 ml (81.4 mmol) Acetylchlorid versetzt. Die Reaktion wird eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung wird die Reaktionslösung auf 100 g Eis und 25 mL conc. Salzsäure gegeben.

Nach Extraktion mit Dichlormethan wird die organische Phase über

20 Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 8.8 g (48,0 % d. Theorie)

$C_{15}H_{14}O_2$ (M= 226,278)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 227 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 227

25

2.4.b 4'-Methoxy-biphenyl-4-carbonsäure

Zu einer Lösung von 15.6 g (390.9 mmol) NaOH in 70 mL Wasser wird bei 0°C 6.0 mL (117 mmol) Brom langsam zugetropft. Dann fügt man langsam 8.8 g (39.1 mmol) 1-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-ethanon in 50 mL Dioxan hinzu. Nach drei Stunden wird der gebildete Feststoff abfiltriert, in Dichlormethan aufgenommen und nochmals filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 9.0 g (100,0 % d. Theorie)

$C_{15}H_{14}O_2$ (M= 228,250)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 227 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 227

10

2.4.c 4'-Methoxy-biphenyl-4-carbonsäurechlorid

Eine Lösung von 3.0 g (0.013 mol) 4'-Methoxy-biphenyl-4-carbonsäure in 47.4 mL (0.65 mol) Thionylchlorid wird drei Stunden bei 50°C gerührt. Nach Entfernen von Thionylchlorid am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt als gelblichen Feststoff, der im Kühlschrank gelagert wird.

15

Ausbeute: 3.2 g (99,8 % d. Theorie)

$C_{15}H_{14}O_2$ (M= 246,696)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 246/248 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 246/248.

2.4.d 4'-Methoxy-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 200 mg (0.97 mmol) 2-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-ethylamin und 0.25 mL (1.45 mmol) Hünigbase in 5 mL Dichlormethan wird bei 0°C 287 mg (1.16 mmol) Säurechlorid gegeben. Die Reaktion wird über Nacht gerührt und dann mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan gewaschen und die vereinigte organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand mit *tert*-Butylmethylether verrieben und der entstandene Feststoff abgesaugt.

25
30 Ausbeute: 90 mg (22,3 % d. Theorie)

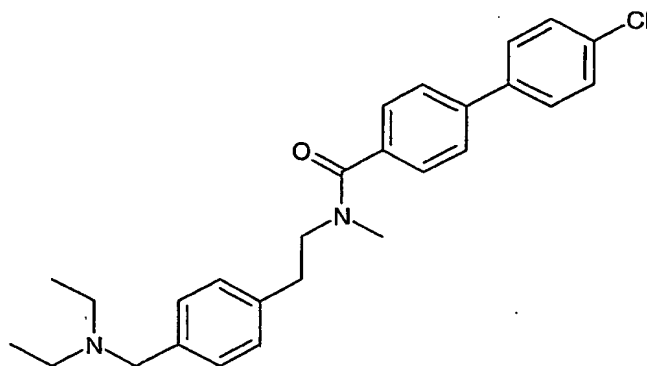
$C_{27}H_{32}N_2O_2$ (M= 416,568)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417.

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.5.

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-
5 amid



2.5.a [2-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butyl ester

Zu einer Lösung von 700 mg (3.93 mmol) 2-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-
10 ethylamin in 5.0 mL Dichlormethan und 0.52 mL (3.73 mmol) Triethylamin wird
815 mg (3.73 mmol) BOC-Anhydrid gegeben und bei Raumtemperatur über Nacht
gerührt. Die Mischung wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wässrige
Phase wird mit Dichlormethan gewaschen und die organische Phase über
Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am
15 Rotationsverdampfer wird der Rückstand durch Säulenchromatographie an
Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol/NH₃ = 9:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 600 mg (57,7 % d. Theorie)

C₁₈H₃₀N₂O₂ (M=306,452)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 307 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 307.

20

2.5.b [2-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-amin

Zu einer Suspension von 250 mg (6,59 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 mL
Tetrahydrofuran wird langsam 600 mg (1.96 mmol) [2-(4-Diethylaminomethyl-
phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butyl ester in THF zugetropft. Die Reaktion wird
25 über Nacht gerührt und eine weitere Stunde auf 50°C erwärmt. Aufarbeitung
erfolgt durch sukzessive Zugabe von 0.25 mL Wasser, 0.25 mL 15% NaOH-
Lösung und 0.75 mL Wasser. Nach Filtration wird die organische Phase über

Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 350 mg (81,1 % d. Theorie)

$C_{14}H_{24}N_2$ (M=220,361)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 221 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 221.

2.5.c 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-amid

10 Hergestellt analog Beispiel 2.1.b aus 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure (222 mg, 0.95 mmol) und [2-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-amin (175 mg, 0.79 mmol).

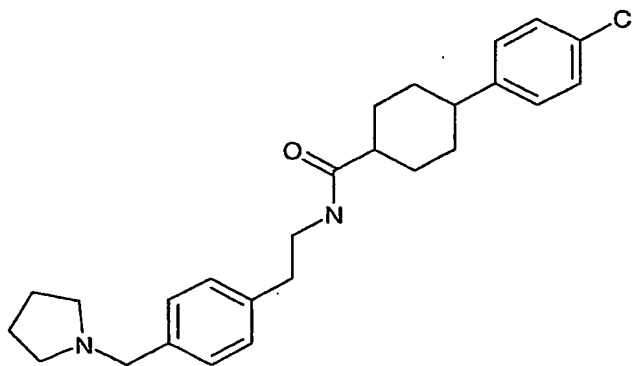
Ausbeute: 60 mg (17,4 % d. Theorie)

$C_{27}H_{31}ClN_2O$ (M= 435,014)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437

15 R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.6:



20

2.6.a. 4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure (239 mg, 1.0 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (204 mg, 1.0 mmol).

25

Ausbeute: 65 mg (15,3 % d. Theorie)

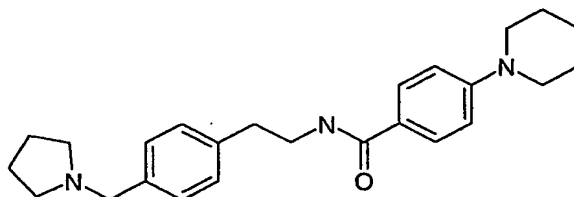
$C_{26}H_{33}ClN_2O$ ($M= 425,019$)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 425/427 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 425/427

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel, Essigester/Methanol/ NH_3 9:1:0.1).

5 **Beispiel 2.7:**

4-Piperidin-1-yl-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid



2.7.a 4-Piperidin-1-yl-benzoesäure-ethylester

- 10 Zu einer Suspension aus 0.5 mL (4.13 mmol) 4-Fluor-benzoesäure-ethylester und 571 mg (4.13 mmol) Kaliumcarbonat in 20 mL DMSO wird 0.41 mL Piperidin gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 70°C über Nacht gerührt, weitere 1 mL (2.44 mmol) Piperidin zugegeben und weitere 6 h bei 70°C gerührt. Nach Filtration wird mit Wasser versetzt, mit Essigester extrahiert, die organische Phase
- 15 abgetrennt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 706 mg (73,2 % d. Theorie)

$C_{14}H_{19}NO_2$ ($M= 233,313$)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 234 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 234

- 20 Retentionszeit HPLC: 6.2 min (Methode A)

2.7.b 4-Piperidin-1-yl-benzoesäure

- Zu einer Lösung von 350 mg (1.50 mmol) 4-Piperidin-1-yl-benzoesäure-ethylester in 10 mL Ethanol werden 0.78 mL (0.74 mmol) 2N NaOH gegeben. Die
- 25 Reaktionslösung wird 2 h bei 60°C gerührt und dann wird mit 1N HCl der pH-Wert auf 6-7 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wird nach Filtration im Hochvakuum über Nacht getrocknet.

Ausbeute: 158 mg (51,3 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}NO_2$ ($M= 205,259$)

149/334

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 206 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 206

Retentionszeit HPLC: 6.2 min (Methode A)

2.7.c 4-Piperidin-1-yl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

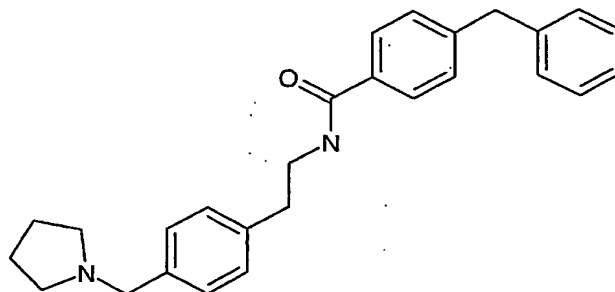
- 5 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (157 mg, 0.77 mmol) und 4-Piperidin-1-yl-benzoesäure (158 mg, 0.77 mmol).

Ausbeute: 102 mg (33,8 % d. Theorie)

C₂₅H₃₃N₃O (M= 391,561)

- 10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 392 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 392

Retentionszeit HPLC: 4.4 min (Methode A)

Beispiel 2.8:

15

2.8.a 4-Benzyl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

- Hergestellt nach der eingangs beschriebenen allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus Diphenylmethan-4-carbonsäure (104 mg, 0.49 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (100 mg, 0.49 mmol).

20

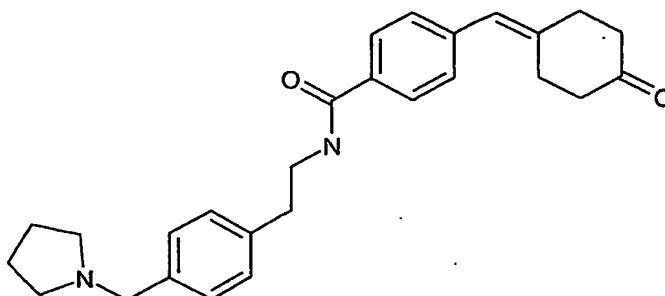
Ausbeute: 66 mg (33,9 % d. Theorie)

C₂₇H₃₀N₂O (M= 398,553)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 399 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 399R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

25

Beispiel 2.9:

4-(4-Oxo-cyclohexyldenmethyl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid



2.9.a 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylidenemethyl)-benzoesäure-ethylester

- Zu einer Lösung von 90.0 mL (0.63 mol) Diisopropylamin in 100 mL THF wird bei
5 -20°C 350 mL (0.56 mol, 1.6 M in Hexan) n-BuLi-Lösung zugetropft und die
Reaktionslösung 30 min bei -20°C gerührt. 112 g (0.37 mol) 4-(Diethoxy-
phosphorylmethyl)-benzoesäure-ethyl ester in 100 mL THF werden langsam
zugetropft. Die Reaktionslösung wird 1 h bei -20°C gerührt und dann werden 58 g
(0.37 mol) 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-on in 200 mL THF zugetropft. Die
10 Reaktionslösung wird 30 min bei -12°C gerührt und dann über 2 h auf
Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit Wasser versetzt, die wässrige Phase mit
Ether, Essigester und Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über
Kieselgel filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer
wird der Rückstand chromatographisch aufgereinigt (Kieselgel,
15 Petrolether/Essigester 9:1).
Ausbeute: 80 g (72,0 % d. Theorie).

2.9.b 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylidenemethyl)-benzoesäure

- Zu einer Lösung von 35 g (0.12 mol) 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylidenemethyl)-
20 benzoesäure-ethylester in 150 mL Ethanol werden 20 g NaOH in 130 mL Wasser
gegeben und die Mischung 2 h am Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird
auf 400 g Eis und 60 mL konz. Salzsäure gegeben, die wässrige Phase mit
Essigester extrahiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.
Ausbeute: 32 g (91,4 % d. Theorie).
25 Schmelzpunkt: 164-165°C.

2.9.c 4-(4-Oxo-cyclohexylidenemethyl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-
benzamid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-ylidenmethyl)-benzoesäure (134 mg, 0.49 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (100 mg, 0.49 mmol).

Ausbeute: 57 mg (28,0 % d. Theorie)

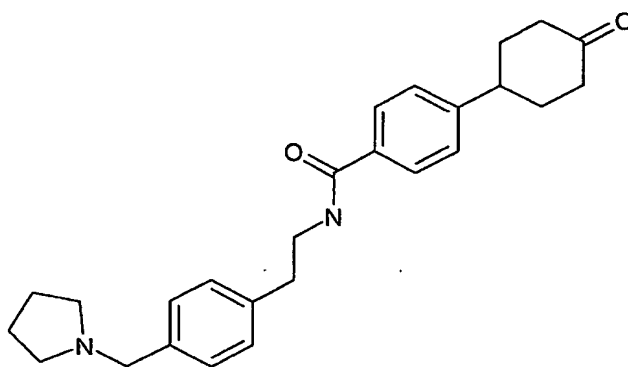
5 $C_{27}H_{32}N_2O_2$ (M= 416,568)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.10:

10



2.10.a 4-(4-Oxo-cyclohexyl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

15 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4-(4-Oxo-cyclohexyl)-benzoesäure (128 mg, 0.49 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (100 mg, 0.49 mmol).

Ausbeute: 26 mg (13,1 % d. Theorie)

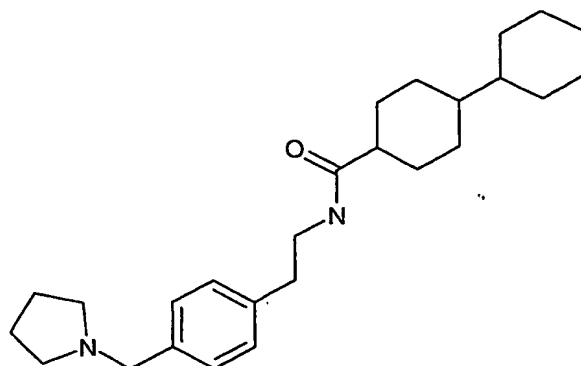
$C_{26}H_{32}N_2O_2$ (M= 404,557)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 405 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 405

20 R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.11:

4-Cyclohexyl-1-cyclohexylcarbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

**2.11.a 4-Cyclohexyl-1-cyclohexylcarbonsäure**

Zu einer Lösung aus 500 mg (2.10 mmol) 4-(4-Chlorphenyl)-

- 5 cyclohexancarbonsäure in 10 mL Methanol gibt man 0.44 mL konz. Salzsäure und 100 mg Platinoxid. Die Reaktionsmischung wird bei 50°C und 5 bar Wasserstoff 3 h gerührt. Nach Abtrennung des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 440 mg (99,9 % d. Theorie)

- 10 $C_{13}H_{22}O_2$ (M= 210,319)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 209

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 209

2.11.b 4-Cyclohexyl-1-cyclohexylcarbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

- 15 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus Bicyclohexyl-4-carbonsäure (103 mg, 0.49 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (100 mg, 0.49 mmol).

Ausbeute: 2.0 mg (1,0 % d. Theorie)

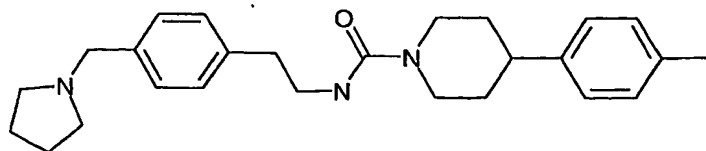
$C_{26}H_{40}N_2O$ (M= 396,622)

- 20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 397 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 397

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.12:

153/334



2.12.a 4-Methylphenyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethylphenyl)-ethyl]-amid

- 5 Hergestellt nach der eingangs beschriebenen allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-Methylphenyl-piperidin (175 mg, 1.0 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethylphenyl)-ethylamin (204 mg, 1.0 mmol).

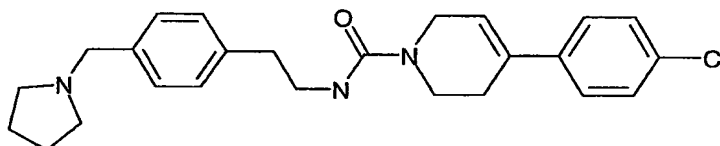
Ausbeute: 90.0 mg (22,2 % d. Theorie)

$C_{26}H_{35}N_3O$ (M= 405,558)

- 10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 406 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 406
R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.13:

- 15 4-(4-Chlor-phenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethylphenyl)-ethyl]-amid



2.13.a 4-(4-Chlor-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin

Zu 100 mL (1.2 mol) Formalin-Lösung (37% in Wasser) und 32.1 g (0.6 mol)

- 20 Ammoniumchlorid wird bei 60°C 4-Chlor-methylstyrol zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei 60°C gerührt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. 100 mL Methanol werden zugegeben und die Mischung wird über Nacht gerührt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand mit 150 mL konz. Salzsäure versetzt und 4 h bei 100°C
- 25 gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird auf Eis gegeben und mit NaOH-Plätzchen alkalisch gestellt. Nach mehrfacher Extraktion mit Ether wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand durch

Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Essigester:Methanol:NH₃ 9:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 17.0 g (29,3 % d. Theorie)

C₁₁H₁₂ClN (M= 193,678)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 194 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 194

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 6:4:0.4).

2.13.b 4-(4-Chlor-phenyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-(4-Chloro-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (193 mg, 1.0 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (204 mg, 1.0 mmol).

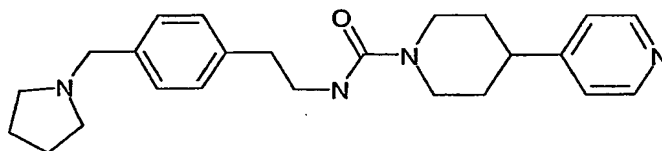
Ausbeute: 40.0 mg (9,4 % d. Theorie)

C₂₅H₃₀ClN₃O (M= 423,990)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 424/426 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 424/426

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.14:



20

2.14.a 3,4,5,6-Tetrahydro-2*H*-[4,4']bipyridinyl-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

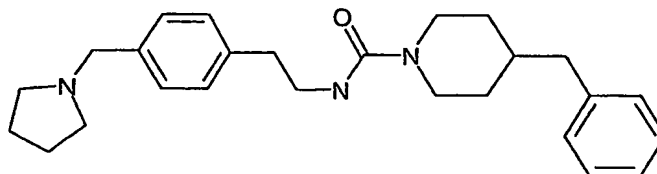
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[4,4']bipyridinyl (81 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

25 Ausbeute: 43.8 mg (22.3 % d. Theorie)

C₂₄H₃₂N₄O (M= 392,549)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 393 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 393

30 R_f-Wert: 0.14 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.15:

5

2.15.a 4-Benzyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-Benzyl-piperidin (87.7 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

10

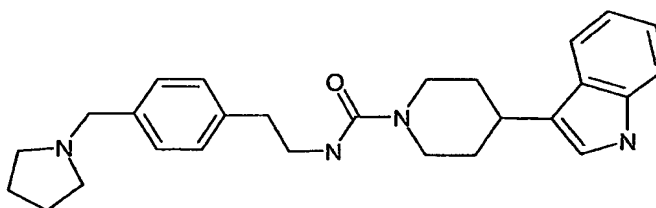
Ausbeute: 33.5 mg (16.5 % d. Theorie)

$C_{26}H_{35}N_3O$ (M= 405,6)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 406 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 406

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

15

Beispiel 2.16:

20 2.16.a 4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 3-Piperidin-4-yl-1H-indole (100 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

25 Ausbeute: 56.5 mg (26.2 % d. Theorie)

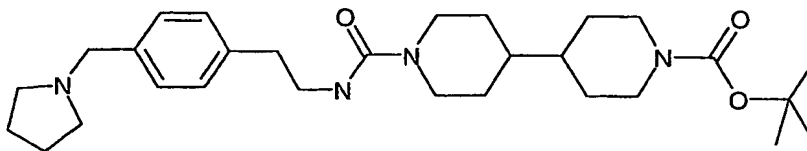
$C_{27}H_{34}N_4O$ (M= 430,6)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 431 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 431

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.17:

5



2.17.a 1'-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylcarbamoyl]-[4,4']bipiperidiny-1-carbonsäure-*tert*-butyl ester

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus [4,4']-Bipiperidiny-1-carbonsäure-*tert*-butyl ester (134 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 51.0 mg (20.5 % d. Theorie)

C₂₉H₄₆N₄O₃ (M= 498,7)

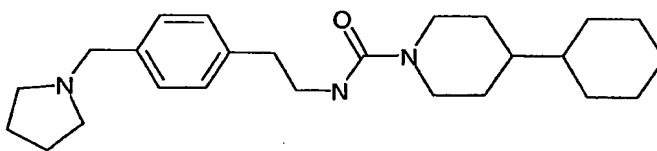
15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 499 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 499

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.18:

4-Cyclohexyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

20



2.18.a 4-Cyclohexyl-piperidin

Zu einer Lösung aus 1.0 g (6.4 mmol) 4-Phenylpyridin in 20 mL Methanol gibt man
25 1.35 mL konz. Salzsäure und 200 mg Platinoxid. Die Reaktionsmischung wird bei 50°C und 3 bar Wasserstoff 2.5 h gerührt. Nach Abtrennen des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, wobei das Produkt als Hydrochlorid ausfällt.

Ausbeute: 1.2 (91,4 % d. Theorie)

$C_{11}H_{21}N^+HCl$ ($M=203,758$)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 168 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 168.

2.18.b 4-Cyclohexyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-Cyclohexyl-piperidin (83.7 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 38.0 mg (19.1 % d. Theorie)

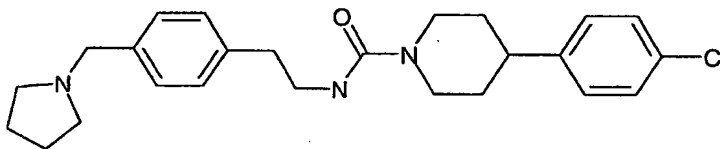
$C_{25}H_{39}N_3O$ ($M=397.6$)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 398 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 398

R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel, Essigester/Methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Beispiel 2.19:

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.19.a 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin

Zu einer Lösung aus 5.0 g (21.7 mmol) 4-(4-Chloro-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (siehe 2.13.a) in 20 mL Methanol werden 500 mg Pd/C gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur und 10 psi Wasserstoff 7 h gerührt. Nach Abtrennung des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 5:4.9:0.1).

Ausbeute: 3.2 (75.3 % d. Theorie)

$C_{11}H_{14}ClN$ ($M=195,694$)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 196/198 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 196/198.

R_f -Wert: 0.37 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/ NH_3 5:4.9:0.1).

2.19.b 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-(4-Chlor-phenyl)-

5 piperidin (97.9 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

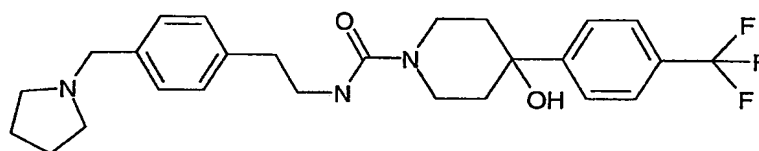
Ausbeute: 9.0 mg (4.2 % d. Theorie)

$C_{25}H_{32}ClN_3O$ (M= 426,0)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428

10 R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.20:



15

2.20.a 4-Hydroxy-4-(4-trifluormethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-Hydroxy-4-(4-trifluormethyl-phenyl)-piperidin (123 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

20

Ausbeute: 35.0 mg (14.7 % d. Theorie)

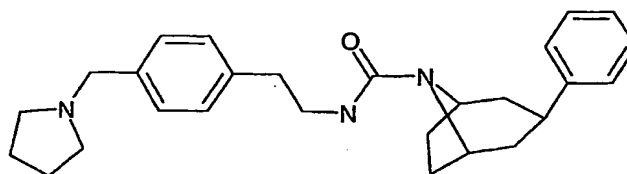
$C_{26}H_{32}F_3N_3O_2$ (M= 475,6)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 476 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 476

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

25

Beispiel 2.21:



159/334

2.21.a 3-Phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 3-Phenyl-8-aza-

5 bicyclo[3.2.1]octan (93.7 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

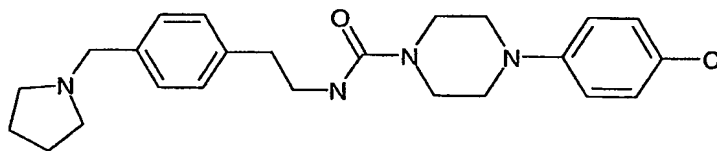
Ausbeute: 26.0 mg (12.5 % d. Theorie)

$C_{27}H_{35}N_3O$ (M= 417,6)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 418 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 418

10 R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel, Essigester/Methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Beispiel 2.22:



15

2.22.a 4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-(4-Chlor-phenyl)-

20 piperazin (117 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 13.0 mg (6.1 % d. Theorie)

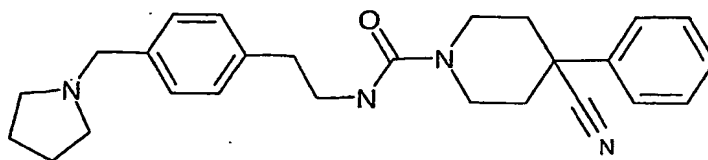
$C_{24}H_{31}ClN_4O$ (M= 427.0)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 427/429 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 427/429

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Essigester/Methanol/ NH_3 9:1:0.1).

25

Beispiel 2.23:



160/334

2.23.a 4-Cyan-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

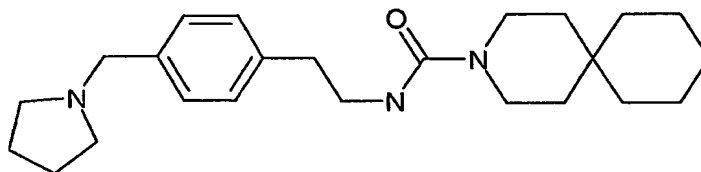
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-Cyan-4-phenyl-piperidin
(111 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg,
0.50 mmol).

Ausbeute: 27.0 mg (13.0 % d. Theorie)

$C_{26}H_{32}N_4O$ (M= 416.6)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.24:

15

2.24.a 3-Aza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 3-Aza-spiro[5.5]undecan
(76.7 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg,
0.50 mmol).

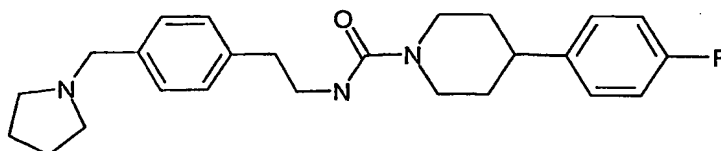
Ausbeute: 24.0 mg (12.5 % d. Theorie)

$C_{24}H_{37}N_3O$ (M= 383.6)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 384 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 384

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

25

Beispiel 2.25:

161/334

2.25.a 4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

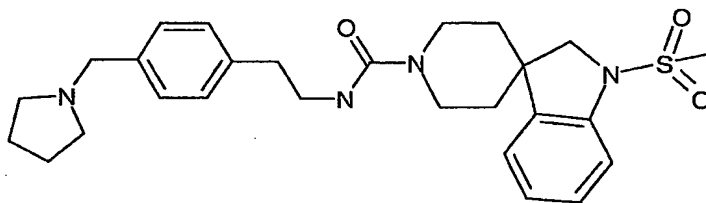
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-(4-Fluor-phenyl)-

5 piperidin (108 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 32.0 mg (15.6 % d. Theorie)

 $C_{25}H_{32}FN_3O$ (M= 409.6)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 410 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 410

10 R_F-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.26:

15

2.26.a 1,2-Dihydro-1-(methylsulfonyl)-spiro[3H-indole-3,4'-piperidin]-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1,2-Dihydro-1-

(methylsulfonyl)-spiro[3H-indole-3,4'-piperidin] (133.2 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-

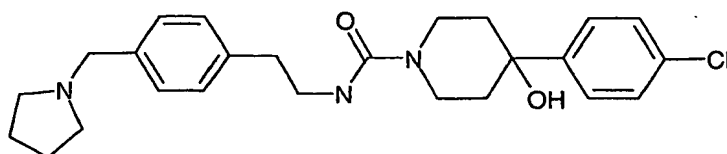
20 Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 28.0 mg (11.3 % d. Theorie)

 $C_{27}H_{36}N_4O_3S$ (M= 496.7)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 497 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 497R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

25

162/334

Beispiel 2.27:

- 5 2.27.a 4-(4-Chlor-phenyl)-4-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-(4-Chlor-phenyl)-4-hydroxy-piperidin (106 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

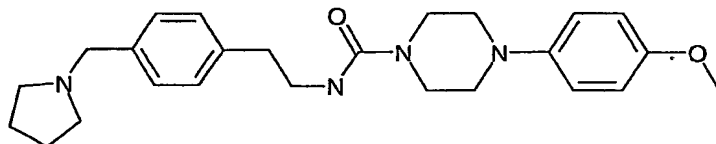
- 10 Ausbeute: 32.0 mg (14.5 % d. Theorie)

$C_{25}H_{32}ClN_3O_2$ (M= 442.0)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444

R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

- 15 **Beispiel 2.28:**



- 20 2.28.a 4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin (133 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

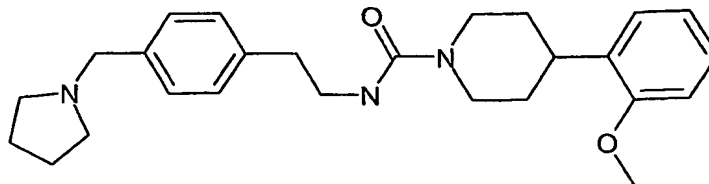
Ausbeute: 35.0 mg (16.6 % d. Theorie)

- 25 $C_{25}H_{34}N_4O_2$ (M= 422.6)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 423 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 423

R_F-Wert: 0.47 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

163/334

Beispiel 2.29:

5

2.29. 4-(2-Methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-(2-Methoxy-phenyl)-piperidin (114 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

10 (102 mg, 0.50 mmol).

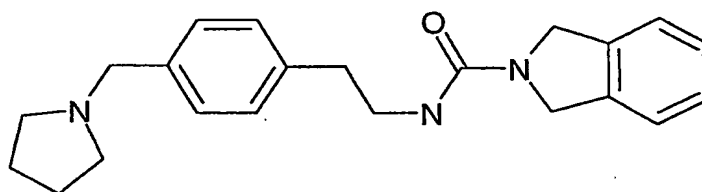
Ausbeute: 20.0 mg (9.5 % d. Theorie)

$C_{26}H_{35}N_3O_2$ (M= 421.6)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 422 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 422

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

15

Beispiel 2.30:

20 2.30.a 1,3-Dihydro-isoindol-2-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1,3-Dihydro-isoindol (77.8 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

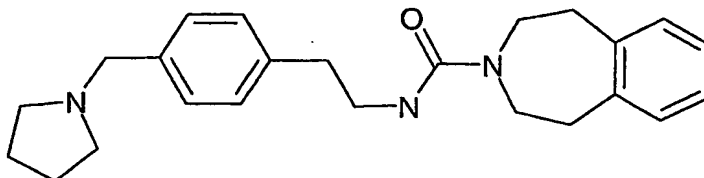
25 Ausbeute: 13.0 mg (7.4 % d. Theorie)

$C_{22}H_{27}N_3O$ (M= 349,48)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 350 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 350

164/334

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.31:

5

2.31.a 1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

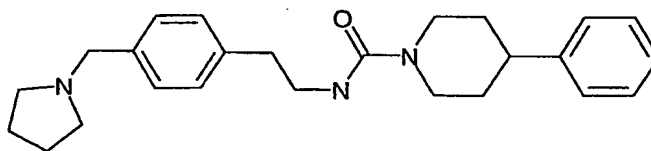
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin (73.6 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 12.0 mg (6.4 % d. Theorie)

C₂₄H₃₁N₃O (M= 377,534)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 378 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 378

R_F-Wert: 0.33 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.32:

20

2.32.a 4-Phenyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-Phenyl-piperidin (80.6 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 24.0 mg (12.3 % d. Theorie)

C₂₅H₃₃N₃O (M= 391,561)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 392 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 392

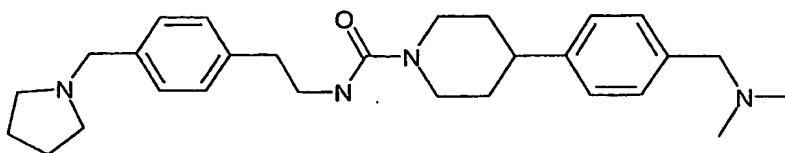
25

165/334

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.33:

4-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.33.a 4-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-4-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butyl ester

- 10 Zu einer Lösung von 81 g (0.38 mol) 4-Bromdimethylbenzylamin in 450 mL THF wird bei -65°C 236 mL (0.38 mol, 1.6M in Hexan) n-BuLi über 35 min zugetropft. 75 g (0.38 mol) 4-Oxo-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butyl ester in 150 mL THF werden über 60 min zugetropft, so dass die Temperatur -60° nicht überschreitet. Die Reaktionslösung wird 2h bei -65°C und weitere 17 h bei Raumtemperatur
- 15 gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 300 mL Ether versetzt, auf 5°C abgekühlt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird mit 200 mL Wasser und 700 mL Ether versetzt und 10 min gerührt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das entstandene Produkt wird im Vakuum getrocknet.
- 20 Ausbeute: 45 g (35,7 % d. Theorie)

2.33.b Dimethyl-[4-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-benzyl]-amin

- Zu einer Lösung von 45 g (0.14 mol) 4-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-4-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butyl ester in 140 mL Dichlormethan wird bei
- 25 -10°C 70 mL Trifluoressigsäure hinzugetropft. Die Lösung wird 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, auf -10°C abgekühlt und 30 mL konz. Schwefelsäure zugegeben. Nach einer halben Stunde werden weitere 10 mL Schwefelsäure zugegeben. Nach 1 h wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und auf 300 g Eis gegeben. Mit 6 N NaOH-Lösung wird der pH-Wert auf 14
- 30 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit Kaliumcarbonat gesättigt und zweimal mit

166/334

Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 25,2 g (86.9%)

5 2.33.c Dimethyl-(4-piperidin-4-yl-benzyl)-amin

Zu einer Lösung von 16 g (74 mmol) Dimethyl-[4-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-benzyl]-amin in 200 mL Methanol werden 6 g Pd/BaSO₄ gegeben. Die Lösung wird 1 h bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt, der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Methanol gelöst, methanolische Salzsäure zugegeben und dann bis zur Trübung mit Ether versetzt. Nach Lagerung bei -20°C wird das entstandene Hydrochlorid abgesaugt.

Ausbeute: 16 g (84.9%).

15 2.33.d 4-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-piperidin (127 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

20 Ausbeute: 37.0 mg (16.5 % d. Theorie)

C₂₈H₄₀N₄O (M= 448,657)

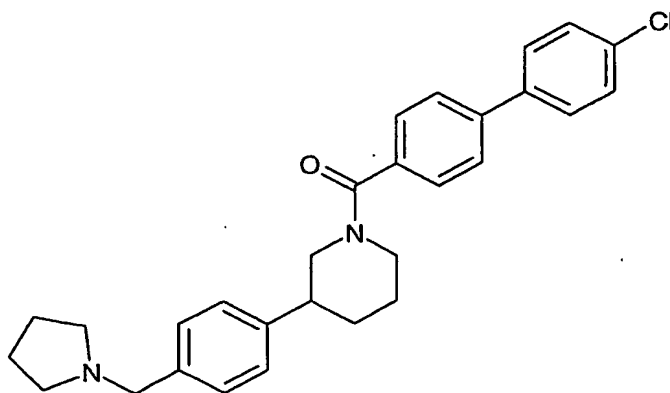
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 449 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 449

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

25 **Beispiel 2.34:**

4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-methanon

167/334



2.34.a 1-(4-Bromo-benzyl)-pyrrolidin

Zu einer Lösung aus 13.1 ml (0.16 mmol) Pyrrolidin und 200 mL Tetrahydrofuran
5 wird 20.0 g (0.080 mol) 4-Brombenzylbromid in THF langsam zugetropft, so dass
die Temperatur 20°C nicht übersteigt. Die Reaktionslösung wird über Nacht
gerührt und nach Vermischung mit Eis mit konzentrierter Salzsäure angesäuert.
Nach Extraktion mit Ether wird die wässrige Phase mit Natronlauge alkalisch
gestellt und mit Kaliumcarbonat gesättigt. Nach Extraktion mit Ether wird die
10 organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am
Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 18.1 g (94.2 % d. Theorie)

 $C_{11}H_{14}BrN$ (M= 240,145)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 240/242 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 240/24215 R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 8:2).

2.34.b 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-pyridin

1.11 g (4.64 mmol) 1-(4-Bromo-benzyl)-pyrrolidin wird in 10 mL Dioxan und 5 mL
2M-Natriumcarbonat-Lösung gelöst. Nacheinander werden 570 mg (4.64 mmol)
20 Pyridin-3-boronsäure und 270 mg (0.23 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-
palladium zugegeben und die Reaktion 6 h am Rückfluß gekocht. Die
Reaktionslösung wird über einen Glasfaserfilter abgesaugt. Das Filtrat wird
mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über
Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer
25 entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel
(Eluens: Essigester/Methanol/ NH_3 = 8:2:0.1).

Ausbeute: 500 mg (45,2 % d. Theorie)

168/334

 $C_{16}H_{18}N_2$ (M= 238,335)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 239gef.: Molpeak (M+H)⁺: 239

2.34.c 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidin

- 5 Zu einer Lösung aus 500 mg (2.10 mmol) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-pyridin in 10 mL Ethanol gibt man 4 mL 1M Salzsäure und 200 mg Platinoxid. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoff 4.5 h gerührt. Nach Abtrennung des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, wobei das Produkt als Hydrochlorid ausfällt.

- 10 Ausbeute: 600 mg (100 % d. Theorie)

 $C_{16}H_{24}N_2 \cdot HCl$ (M= 280,844)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 245gef.: Molpeak (M+H)⁺: 245.

2.34.d (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-methanon

15

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure (183 mg, 0.78 mmol) und 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidin (200 mg, 0.71 mmol).

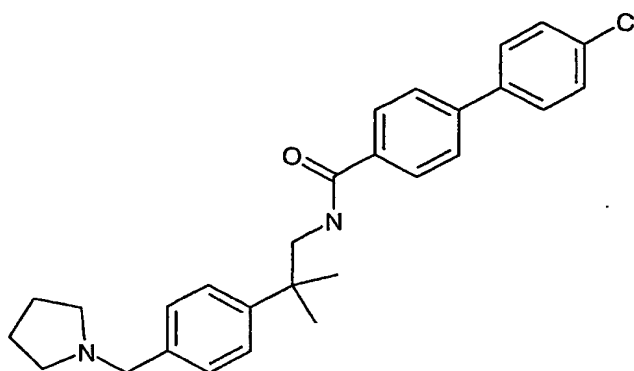
Ausbeute: 20.0 mg (6.1 % d. Theorie)

- 20 $C_{29}H_{31}ClN_2O$ (M= 459,036)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461gef.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).25 **Beispiel 2.35:**

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amid

169/334



2.35.a 2-Methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionitril

Zu einer Lösung von 2.0 g (10.0 mmol) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril
5 (siehe 1.1.g) in 50 mL Tetrahydrofuran gibt man bei Raumtemperatur 3.4 g (30
mmol) Kalium-tert-butoxid. Die Reaktionslösung wird kurz gerührt, mit 1.9 mL (30
mmol) Methyljodid versetzt, weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann am
Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird zwischen
Wasser und Essigester verteilt, die organische Phase mit Wasser gewaschen und
10 über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am
Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt ohne Reinigung weiter
umgesetzt.

Ausbeute: 1.4 g (61.3 % d. Theorie)

 $C_{15}H_{20}N_2$ (M= 228,340)15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 229 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 229R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

2.35.b 2-Methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propylamin

Zu einer Lösung von 1.4 g (6.13 mmol) 2-Methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-
20 phenyl)-propionitril in 20 mL methanolischer Ammoniak-Lösung gibt man 150 mg
Raney-Nickel. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 50°C und 5 bar
Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das
Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 1.4 g (98.3 % d. Theorie)

25 $C_{15}H_{24}N_2$ (M= 232,372)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 233 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 233

170/334

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

2.35.c. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amid

- 5 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure (233 mg, 1.0 mmol) und 2-Methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propylamin (232 mg, 1.0 mmol).

Ausbeute: 400 mg (89.5 % d. Theorie)

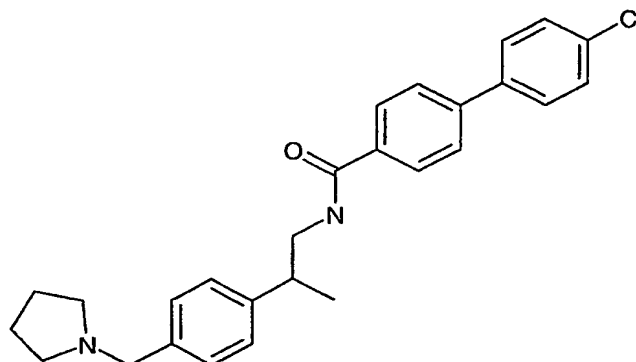
C₂₈H₃₁ClN₂O (M= 447,025)

- 10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.36:

- 15 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amid



2.36.a 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionitril

- Zu einer Lösung von 2.0 g (10.0 mmol) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril
20 (siehe 1.1.g) in 50 mL Tetrahydrofuran gibt man bei Raumtemperatur 1.12 g (10 mmol) Kalium-*tert*-butylat. Die Reaktionslösung wird 30 min gerührt und dann mit 0.63 mL (10 mmol) Methyljodid versetzt. Die Reaktion wird 1 h bei 50°C gerührt und dann am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Essigester verteilt, die organische Phase zweimal mit
25 Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt, das ca. 20% der dimethylierten Verbindung enthält, wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

171/334

Ausbeute: 0.5 g (23.3 % d. Theorie)

$C_{14}H_{18}N_2$ (M= 214,313)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 215 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 215

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

5

2.36.b 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propylamin

Zu einer Lösung von 400 mg (1.87 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionitril in 20 mL methanolischer Ammoniak-Lösung gibt man 100 mg Raney-Nickel. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 50°C und 5 bar Wasserstoff-

10 Atmosphäre gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Amin, das ca. 20% dimethylierte Verbindung enthält, wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.4 g (98.6 % d. Theorie)

$C_{15}H_{22}N_2$ (M= 218,345)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 219 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 219

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

2.36.c 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amid

20 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure (233 mg, 1.0 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propylamin (218 mg, 1.0 mmol).

Ausbeute: 10 mg (2.3 % d. Theorie)

$C_{28}H_{31}ClN_2O$ (M= 447,025)

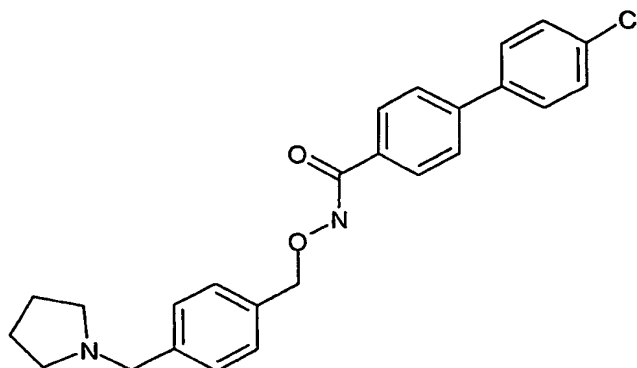
25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.37:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-amid

172/334



2.37.a 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-isoindol-1,3-dion

Zu einer Lösung aus 13.2 g (50 mmol) α,α' -Dibrom-*p*-xylol in 125 mL Acetonitril
5 gibt man bei Raumtemperatur eine Mischung aus 8.2 g (50 mmol) *N*-Hydroxyphthalimid und 8.7 mL (50 mmol) Hünigbase in 125 mL Acetonitril. Die Reaktionslösung wird 10 min gerührt, dann gibt man 4.1 mL (50 mmol) Pyrrolidin hinzu und rührt eine weitere Stunde. Nach Filtration wird die Mutterlauge am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird
10 chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluens:

Essigester/Methanol/Ammoniak). Die Substanz wurde nach der Reinigung sofort weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.0 g (5.9 % d. Theorie)

R_f-Wert: 0.60 (Alox, Essigester/Petrolether 1:1).

15

2.37.b *O*-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyl)-hydroxylamin

Zu einer Lösung aus 1.0 g (2.97 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-isoindol-1,3-dion in 50 mL Toluol gibt man 50 mL 40% Methylamin-Lösung in Wasser und rührt die Mischung 2.5 Tage bei Raumtemperatur. Nach Abtrennung
20 der organischen Phase wird die wässrige Phase zweimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das entstandene Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

25 Ausbeute: 260 mg (42.4 % d. Theorie)

C₁₂H₁₈N₂O (M= 206,290)

173/334

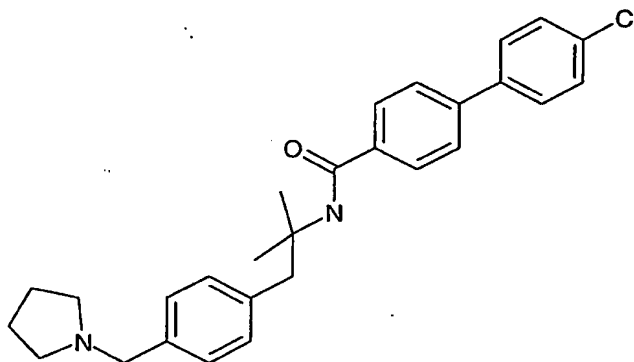
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 207gef.: Molpeak (M+H)⁺: 207.

2.37.c 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-amid
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4'-Chlor-biphenyl-4-
5 carbonsäure (116 mg, 0.5 mmol) und O-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyl)-
hydroxylamin (103 mg, 0.5 mmol).

Ausbeute: 10.0 mg (4.8 % d. Theorie)

 $C_{20}H_{25}ClN_2O_2$ (M= 420.943)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 421/423gef.: Molpeak (M+H)⁺: 421/42310 R_f -Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester/Methanol/ NH_3 9:1:0.1).**Beispiel 2.38:**

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[1,1-dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-
ethyl]-amid



15

2.38.a (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-essigsäureethylester

3.0 g (15 mmol) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril (siehe 1.1.g) wird in
ethanolischer Salzsäure (gesättigt) gelöst und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

20 Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit
verdünnter $NaHCO_3$ -Lösung und *tert*-Butylmethylether aufgenommen. Die
organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, über Aktivkohle abgesaugt
und dann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 3.4 g (91,6 % d. Theorie)

25 $C_{15}H_{21}NO_2$ (M= 247,340)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 248gef.: Molpeak (M+H)⁺: 248

174/334

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

2.38.b 2-Methyl-1-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propan-2-ol

Zu 13,3 mL (40 mmol) einer 3.0 M Methylmagnesiumchlorid Lösung in

- 5 Tetrahydrofuran tropft man bei Raumtemperatur 3.4 g (13.8 mmol) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-essigsäureethylester in 20 mL Tetrahydrofuran. Dabei steigt die Temperatur auf 40°C an. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt und dann auf 100 mL Ammoniumchlorid-Lösung gegossen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen
- 10 werden mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Alox (Aktivität 2-3) gereinigt (Eluens: Cyclohexan: Essigester 4:1).

Ausbeute: 800 mg (24,9 % d. Theorie)

- 15 C₁₅H₂₃NO (M= 233,357)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 234 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 234

R_f-Wert: 0.50 (Alox, Petrolether/Essigester 6:4).

2.38.c N-[1,1-Dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-formamid

- 20 Zu einer Lösung aus 250 mg (5.0 mmol) Natriumcyanid in 2 mL Eisessig wird eine Gemisch aus 2 mL Schwefelsäure und 1 ml Eisessig zugetropft, so dass die Temperatur des Reaktionsgemisches 20°C nicht überschreitet. Dann werden 800 mg (3,43 mmol) 2-Methyl-1-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propan-2-ol in 2 mL Eisessig zugetropft. Dabei wird die Temperatur unter 20°C gehalten. Die
- 25 Reaktionslösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann auf Eis gegossen und mit Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert und die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

- 30 Ausbeute: 520 mg (58,2 % d. Theorie)

C₁₆H₂₄N₂O (M= 260,382)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 261 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 261.

175/334

2.38.d. 1,1-Dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

Zu einer Lösung aus 520 mg (2 mmol) *N*-[1,1-Dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-formamid in 10 mL Ethanol gibt man 25 mL konz. Salzsäure und erhitzt über Nacht am Rückfluß. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird mit 25% wässrige Natronlauge alkalisch gestellt und die wässrige Phase mehrmals mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und über Aktivkohle abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 380 mg (81,8 % d. Theorie)

10 $C_{15}H_{24}N_2$ (M= 232,372)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 233 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 233

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

2.38.e 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[1,1-dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure (116 mg, 0.5 mmol) und 1,1-Dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (116 mg, 0.5 mmol).

Ausbeute: 73.0 mg (32.7 % d. Theorie)

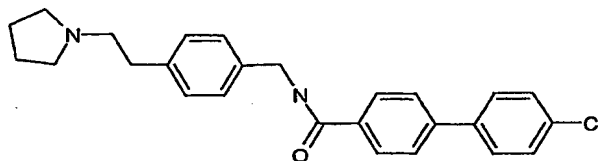
20 $C_{28}H_{31}ClN_2O_2$ (M= 447,025)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.39:

25 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamid



2.39.a 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzonitril

Zu einer Lösung aus 500 mg (2.74 mmol) 4-(2-Amino-ethyl)-benzonitril in 50 mL

30 Acetonitril wird nacheinander 91 mg (0.56 mmol) Kaliumiodid, 453 mg (3.28 mmol)

176/334

- Kaliumcarbonat und 0.33 mL (2.74 mmol) 1,4-Dibrombutan gegeben. Die Reaktion wird 6h bei 78°C gerührt. Weitere 0.08 mL (0.66 mmol) 1,4-Dibrombutan werden zugegeben und die Reaktion wird über Nacht bei 78°C gerührt. Nach Filtration wird das Filtrat zur Trockne eingedampft. Die weitere Reinigung erfolgt durch
- 5 Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 8:2).

Ausbeute: 183.0 mg (33.4 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}N_2$ (M= 200,286)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 201 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 201.

- 10 2.39.b 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamin

Zu einer Lösung aus 183 mg (0.91 mmol) 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzonitril in 20 mL ethanolischer Ammoniak-Lösung wird 75 mg Raney-Nickel gegeben. Die Reaktionslösung wird bei 50°C und 3 bar Wasserstoff über Nacht gerührt. Weitere 75 mg Raney-Nickel werden zugegeben und es wird weitere 6h bei 50°C und 3

15 bar Wasserstoff gerührt.

Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt werden.

Ausbeute: 114.0 mg (61.0 % d. Theorie)

$C_{13}H_{20}N_2$ (M= 204,318)

- 20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 205 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 205.

2.39.c 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamid

- Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure (130 mg, 0.56 mmol) und 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamin (114
- 25 mg, 0.56 mmol).

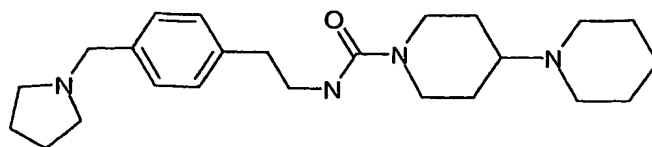
Ausbeute: 75.0 mg (32.1 % d. Theorie)

$C_{26}H_{27}ClN_2O$ (M= 418,971)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 419/421 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 419/421

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

177/334

Beispiel 2.40:

- 5 2.40.a [1,4']Bipiperidinyl-1'-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-Piperidinopiperidin (84.1 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

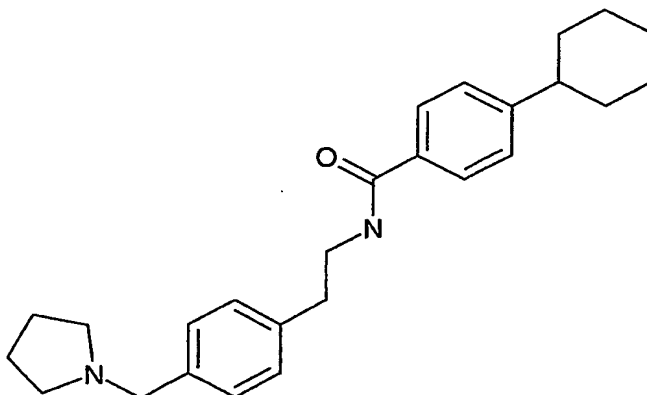
- 10 Ausbeute: 3.0 mg (1.5 % d. Theorie)

$C_{24}H_{38}N_4O$ (M= 398,597)

ber.: Molpeak $(0.5M+H)^+$: 200 gef.: Molpeak $(0.5M+H)^+$: 200

Retentionszeit HPLC: 1.59 min (Methode A)

- 15 **Beispiel 2.41:**



2.41.a 4-Cyclohexyl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

- Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4-Cyclohexylbenzoesäure (102 mg, 0.50 mmol) und 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 2.0 mg (1.0 % d. Theorie)

$C_{26}H_{34}N_2O$ (M= 390,574)

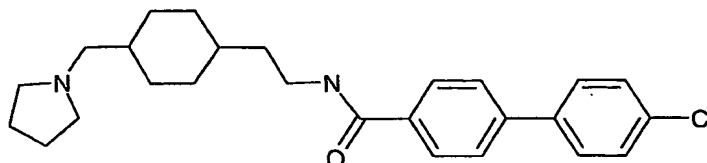
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 391 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 391

178/334

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.42:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethyl]-amid



5

2.42.a 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethylamin

Zu einer Lösung von 500 mg (2.45 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (siehe Beispiel 1.1.h) in 10 mL Methanol gibt man 1.52 mL konz.

- 10 Salzsäure und 300 mg Platinoxid. Die Reaktionsmischung wird bei 50°C und 5 bar Wasserstoff 50 h gerührt. Nach Abtrennung des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak 8:2:0.2).

- 15 Ausbeute: 130 mg (25,3 % d. Theorie)

C₁₃H₂₆N₂ (M= 210,366)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 211 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 211

R_f-Wert: 0.14 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 8:2:0.2).

- 20 **2.42.b 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethyl]-amid**

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure (116 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethylamin (105 mg, 0.50 mmol).

- 25 Ausbeute: 53.0 mg (24,9 % d. Theorie)

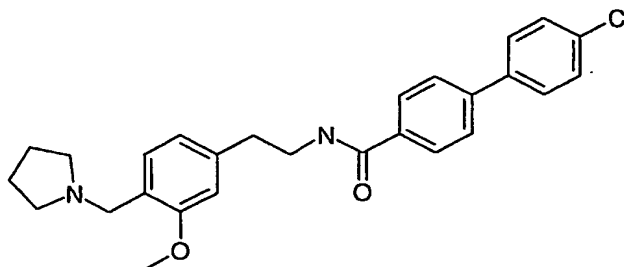
C₂₆H₃₃ClN₂O (M= 425,019)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 425/427 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 425/427

R_f-Wert: 0.16 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

179/334

Beispiel 2.43: 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(3-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.43.a 4-Cyanomethyl-2-methoxy-benzoesäure

5 Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 4-Cyanomethyl-2-methoxy-benzoesäuremethylester.

Ausbeute: 6,5 g (69,8 % d. Theorie)

$C_{10}H_9NO_3$ (M= 191,18)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 192 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 192

10 R_f -Wert: 0.64 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 10:1).

2.43.b (4-Hydroxymethyl-3-methoxy-phenyl)-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.e aus 4-Cyanomethyl-2-methoxy-benzoesäure.

Ausbeute: 4,81 g (81 % d. Theorie)

15 $C_{10}H_{11}NO_2$ (M= 177,20)

ber.: Molpeak (M)⁺: 177 gef.: Molpeak (M)⁺: 177.

2.43.c (4-Brommethyl-3-methoxy-phenyl)-acetonitril

20 Hergestellt analog Beispiel 1.1.f aus (4-Hydroxymethyl-3-methoxy-phenyl)-acetonitril

Ausbeute: 4,2 g (64,6 % d. Theorie)

$C_{10}H_{10}BrNO$ (M= 240,10)

ber.: Molpeak (M)⁺: 239/241 gef.: Molpeak (M)⁺: 239/241

R_f -Wert: 0.84 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 50:1).

25

2.43.d (3-Methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus (4-Brommethyl-3-methoxy-phenyl)-acetonitril und Piperidin.

180/334

Ausbeute: 0,95 g (24,2 % d. Theorie)

 $C_{14}H_{18}N_2O$ (M= 230,31)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 231 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 231.

5 2.43.e (3-Methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus (3-Methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung sofort weiter umgesetzt.

10 2.43.f 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(3-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(3-Methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

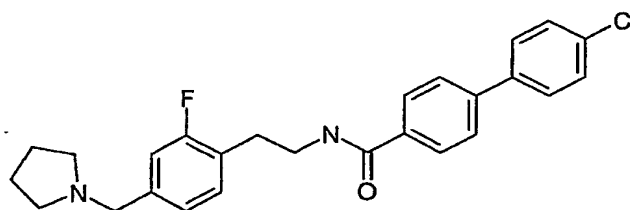
Ausbeute: 0,5 g (86,2 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 162-163°C

15 $C_{27}H_{29}ClN_2O_2$ (M= 448,99)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 449/451 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 449/451R_F-Wert: 0.85 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 5:1:0,1).**Beispiel 2.44:**

20 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(2-fluor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.44.a (E)-3-(4-Cyano-2-fluor-phenyl)-acrylsäure

25 Zu einer Lösung von 20.0 g (100 mmol) 4-Brom-3-fluor-benzonitril in 200 mL DMF werden 2.75 g (10 mmol) Palladiumacetat und 7.0g (25 mmol) Tri-*o*-tolylphosphan gegeben. Dann werden 50 mL Triethylamin und 30 mL (30 mmol) Acrylsäure-ethylester hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei 100°C gerührt, nach Abkühlen mit 400 mL Dichlormethan verdünnt und zweimal mit Wasser

181/334

gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 250 mL Methanol unter Erhitzen aufgenommen. Unlösliche Bestandteile werden durch Absaugen über Kieselgur entfernt und das Filtrat auf die Hälfte am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach nochmaliger Filtration wird mit
5 150 mL THF, 100 mL MeOH und 43 mL 2N NaOH versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 100 mL Wasser versetzt. Nach Extraktion mit Ether wird die wässrige Phase mit konz. Salzsäure angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle werden in 300 ml warmen Essigester gelöst, die Wasserphase wird
10 abgetrennt. Der Essigester wird abdestilliert und die erhaltenen Kristalle mit Ether aufgeschlämmt und abgesaugt.

Ausbeute: 11,5 g (60,2 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 214-218°C.

15 2.44.b 3-(4-Cyano-2-fluor-phenyl)-propionsäure

Eine Lösung von 11.5 g (60 mmol) (*E*)-3-(4-Cyano-2-fluor-phenyl)-acrylsäure in 200 mL Wasser wird mit 4.0 g 5% Pd/C und 24.4 g Kaliumcarbonat versetzt. Die Mischung wird 6 h bei Raumtemperatur und Normaldruck Wasserstoff im Autoklaven geschüttelt. Nach Absaugen des Katalysators wird die Mutterlauge mit
20 konz. Salzsäure angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle werden in 250 ml warmen Essigester gelöst, getrocknet und der Essigester abdestilliert. Die erhaltenen Kristalle werden mit Ether/Hexan verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 900 mg (98,0 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 102-106°C.

25

2.44.c [2-(4-Cyano-2-fluor-phenyl)-ethyl]-carbamin-säure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 500 mg (2.6 mmol) 3-(4-Cyano-2-fluor-phenyl)-propionsäure in 5 mL *tert*-Butanol werden 1.25 mL Triethylamin und 0.61 mL (2.8 mmol) Diphenylphosphorylazid gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht am
30 Rückfluß gekocht und dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 9:1).

Ausbeute: 138 mg (20,2 % d. Theorie)

C₁₄H₁₇FN₂O₂ (M= 264,302)

182/334

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 265 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 265

2.44.d [2-(4-Aminomethyl-2-fluor-phenyl)-ethyl]-carbamin-säure-*tert*-butylester

Eine Lösung von 138 mg (0.52 mmol) [2-(4-Cyano-2-fluor-phenyl)-ethyl]-carbamin-säure-*tert*-butylester in 15 mL ethanolischer Ammoniak-Lösung wird mit 75 mg Raney-Nickel versetzt und die Mischung wird über Nacht bei 50°C und 3 bar Wasserstoff im Autoklaven geschüttelt. Nach Absaugen des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 137 mg (97,8 % d. Theorie)

10 C₁₄H₂₁FN₂O₂ (M= 268,334)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 269. gef.: Molpeak (M+H)⁺: 269.

2.44.e [2-(2-Fluor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester

15 Zu einer Lösung aus 300 mg (1.12 mmol) [2-(4-Aminomethyl-2-fluor-phenyl)-ethyl]-carbamin-säure-*tert*-butylester in 15 mL Acetonitril wird nacheinander 42 mg (0.25 mmol) Kaliumiodid, 180 mg (1.30 mmol) Kaliumcarbonat und 0.13 mL (1.11 mmol) 1,4-Dibrombutan gegeben. Die Reaktion wird 6h bei 78°C gerührt. Weitere 0.08 mL (0.66 mmol) 1,4-Dibrombutan werden zugegeben und die Reaktion über 20 Nacht bei 78°C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 320 mg (88,8 % d. Theorie)

C₁₈H₂₇FN₂O₂ (M= 322,426)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 323 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 323.

25

2.44.f 2-(2-Fluor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

Zu einer Lösung aus 232 mg (0.72 mmol) [2-(2-Fluor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester in 5 mL Dichlormethan wird 1.5 mL Trifluoressigsäure hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 30 Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 160 mg (100 % d. Theorie)

C₁₃H₁₉FN₂ (M= 222,308)

183/334

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 223 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 223.

2.44.g 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(2-fluor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

- 5 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(2-Fluor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (160 mg, 0.72 mmol) und 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure (168 mg, 0.72 mmol).

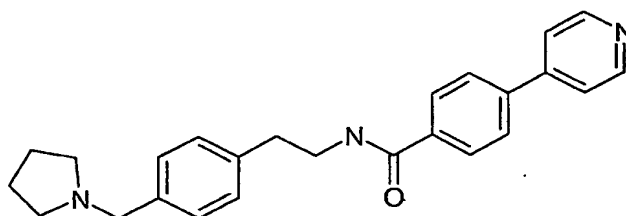
Ausbeute: 49 mg (15,6 % d. Theorie)

C₂₆H₂₆ClFN₂O (M= 436,961)

- 10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439
Retentionszeit HPLC: 6.6 min (Methode A)

Beispiel 2.45:

4-Pyridin-4-yl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid



15

2.45a. 4-Pyridin-4-yl-benzoesäuremethylester

3.0 g (15 mmol) 4-Brom-pyridin wird in 50 mL Dioxan und 15 mL 2M-Natriumcarbonat-Lösung gelöst. Nacheinander werden 2.7 g (15 mmol) 4-

- 20 Methoxycarbonylphenyl-boronsäure und 1.73 g (2 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium zugegeben und die Reaktion 6 h am Rückfluß gekocht. Die heiße Reaktionslösung wird über einen Glasfaserfilter abgesaugt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 9:1).

- 25 Ausbeute: 845 mg (26.4 % d. Theorie)

C₁₃H₁₁NO₂ (M= 213,238)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 214 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 214

Retentionszeit HPLC: 4.1 min (Methode A)

184/334

2.45b. 4-Pyridin-4-yl-benzoesäure

Zu einer Lösung von 150 mg (0.70 mmol) 4-Pyridin-4-yl-benzoesäure-methylester in 10 mL Ethanol werden 0.37 mL (0.74 mmol) 2N NaOH gegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei 60°C gerührt und dann wird mit 1N HCl der pH-Wert auf 6-7 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wird nach Filtration im Hochvakuum über Nacht getrocknet.

Ausbeute: 84 mg (60.0 % d. Theorie)

$C_{12}H_9NO_2$ (M= 199,211)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 200 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 200

Retentionszeit HPLC: 2.5 min (Methode A)

2.45c. 4-Pyridin-4-yl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (86 mg, 0.42 mmol) und 4-Pyridin-4-yl-benzoesäure (84 mg, 0.42 mmol).

Ausbeute: 65 mg (40,0 % d. Theorie)

$C_{25}H_{27}N_3O$ (M= 385,513)

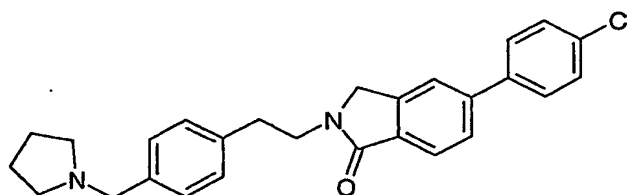
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 386 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 386

Retentionszeit HPLC: 4.7 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 91:9:0.01).

Beispiel 2.46:

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on



2.46.a 4-Brom-2-methyl- benzoessäureethylester

Eine Lösung aus 5.0 g (23.3 mmol) 4-Brom-2-methyl-benzoessäure in 50 mL ethanolischer Salzsäure wird 8 h bei 45°C gerührt. Die Reaktionslösung wird über Nacht auf Raumtemperatur abgekühlt und dann das Lösungsmittel am

185/334

Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

R_f-Wert: 0.88 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 95:5).

5

2.46.b 4'-Chlor-3-methyl-biphenyl-4-carbonsäureethylester

1.66 g (6.83 mmol) 4-Brom-2-methyl- benzoessäureethylester wird in 70 mL Dioxan und 7 mL 2M-Natriumcarbonat-Lösung gelöst. Nacheinander werden 1.07 g (6.83 mmol) 4-Chlor-phenyl-boronsäure und 0.40 g (0.34 mmol) Tetrakis-

10 (triphenylphosphin)-palladium zugegeben, die Reaktion 6 h am Rückfluß gekocht und weitere 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Die heiße Reaktionslösung wird über einen Glasfaserfilter abgesaugt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über
15 Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 8:2).

Ausbeute: 1.3 g (69,3 % d. Theorie)

C₁₆H₁₅ClO₂ (M= 274,750)

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 275/277 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 275/277

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 8:2).

2.46.c 3-Brommethyl-4'-chlor-biphenyl-4-carbonsäureethylester

25 Zu einer Lösung von 1.3 g (4.73 mmol) 4'-Chlor-3-methyl-biphenyl-4-carbonsäureethylester und 0.84 g (4.73 mmol) N-Bromsuccinimid in 10 mL

Tetrachlorkohlenstoff werden 78 mg (0.47 mmol) 2,2'-Azobis(isobutyronitril) gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht am Rückfluß gekocht. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel

30 (Petrolether/Essigester 8:2).

Ausbeute: 1.6 g (62,1 % d. Theorie)

C₁₆H₁₄BrClO₂ (M= 353,646)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 353/355/357 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 353/355/357

186/334

R_f-Wert: 0.57 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 8:2).

2.46.d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on

- 5 Zu einer Suspension von 800 mg (1.47 mmol) 3-Brommethyl-4'-chlor-biphenyl-4-carbonsäure-ethylester und 508 mg (3,68 mmol) Kaliumcarbonat in 7.5 mL Acetonitril wird bei Raumtemperatur 375 mg (1.47 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 5 h am Rückfluß gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels am
- 10 Rotationsverdampfer wird der Rückstand in Wasser und Essigester aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand in
- 15 DMF gelöst und durch HPLC Chromatographie gereinigt (Stable Bond C18; 3.5 µm; Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min).
Ausbeute: 82 mg (12,9 % d. Theorie)

C₂₇H₂₇ClN₂O₂ (M= 430,982)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433

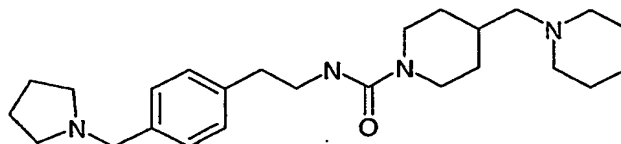
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433

Retentionszeit HPLC: 6.13 min (Methode A)

20

Beispiel 2.47:

4-Piperidin-1-ylmethyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



25

2.47.a 4-Piperidin-1-ylmethyl-pyridin

- Zu einer Lösung von 100 g (0.61 mol) 4-Chlormethyl-pyridin in 600 mL trockenem Methanol werden 242 mL Piperidin (2,44 mol) zugetropft und die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird am
- 30 Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit 40%-iger Natronlauge alkalisch gestellt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die organische

187/334

Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration über Aktivkohle wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 106 g (98 % d. Theorie)

5

2.47.b 4-Piperidin-1-ylmethyl-piperidin

Eine Lösung von 106 g (0.6 mol) 4-Piperidin-1-ylmethyl-pyridin in 1.0 L Eisessig wird mit 7 g Platindioxid versetzt und bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoff im Autoklaven geschüttelt. Nach Absaugen des Katalysators wird das

10 Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 48 g (43.9 % d. Theorie)

2.47.c 4-Piperidin-1-ylmethyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

15

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-Piperidin-1-ylmethyl-piperidin (182 mg, 1.00 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (204 mg, 1.00 mmol).

Ausbeute: 160.0 mg (38.8 % d. Theorie)

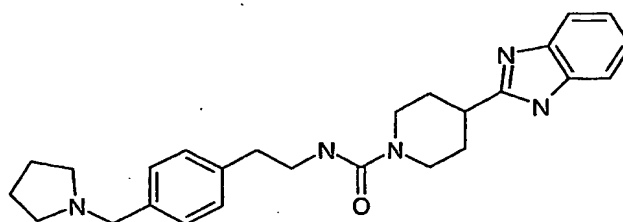
20 $C_{25}H_{40}N_4O$ (M= 412,624)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 413 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 413

Retentionszeit HPLC: 1.75 min (Stable Bond C18; 3.5 μ m;

Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 4:6:0.01 über 8 min).

25 Beispiel 2.48:



188/334

2.48.a 4-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 2-Piperidin-4-yl-1*H*-benzoimidazol (164 mg, 1.00 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (204 mg, 1.00 mmol).

Ausbeute: 80.0 mg (18,5 % d. Theorie)

C₂₆H₃₃N₅O (M= 431,586)

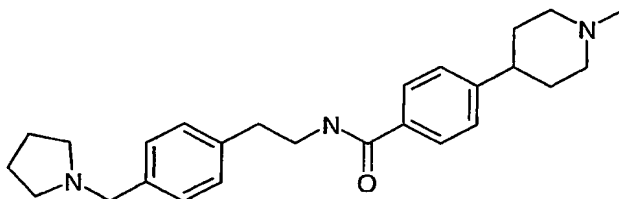
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 432 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 432

Retentionszeit HPLC: 2.80 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

10 Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 4:6:0.01 über 8 min).

Beispiel 2.49:

4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid



15

2.49.a 4-Piperidin-4-yl-benzoesäuremethylester

Zu einer Lösung von 695 mg (3.26 mmol) 4-Pyridin-4-yl-benzoesäuremethylester (siehe Beispiel 2.45.a) in 10 mL Ethanol gibt man 4.0 mL 1M Salzsäure und 200 mg Platinoxid. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoff 2 h gerührt. Nach erneuter Zugabe von 300 mg Platinoxid und 6.0 mL 1M Salzsäure wurde weitere 16 h bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoff gerührt. Nach Abtrennung des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

25

Ausbeute: 589 mg (82,4 % d. Theorie)

C₁₃H₁₇NO₂ (M= 219,286)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 220 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 220

Retentionszeit HPLC: 3.5 min (Methode A)

2.49.b 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-benzoesäuremethylester

Zu einer Lösung von 429 mg (1.96 mmol) 4-Piperidin-4-yl-

benzoesäuremethylester in 10 mL DMF wird unter einer Stickstoffatmosphäre bei

5 0°C 48 mg (2.00 mmol) Natriumhydrid portionsweise zugegeben. Die

Reaktionsmischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. 0.13 mL (2.10 mmol)

Methyliodid wird zugetropft und die Lösung wird zwei Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser versetzt, die

wässrige Phase mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen

10 über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer

entfernt. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (Kieselgel;

Dichlormethan/Methanol 8:2).

Ausbeute: 70 mg (15,3 % d. Theorie)

$C_{14}H_{19}NO_2$ (M= 233,313)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 234 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 234

Retentionszeit HPLC: 2.7 min (Methode A)

2.49.c 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-benzoesäure

Zu einer Lösung von 70 mg (0.30 mmol) 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-benzoesäure-

20 methylester in 10 mL Ethanol werden 0.37 mL (0.74 mmol) 2N NaOH gegeben.

Die Reaktionslösung wird 2 h bei 60°C gerührt und dann mit 1N HCl pH-Wert auf

6-7 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wird nach Filtration im Hochvakuum

über Nacht getrocknet.

Ausbeute: 50 mg (76,0 % d. Theorie)

25 $C_{13}H_{17}NO_2$ (M= 219,286)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 220 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 220

Retentionszeit HPLC: 1.5 min (Methode A)

2.49.d 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-

30 benzamid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-

phenyl)-ethylamin (47 mg, 0.23 mmol) und 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-

benzoesäure (50 mg, 0.23 mmol).

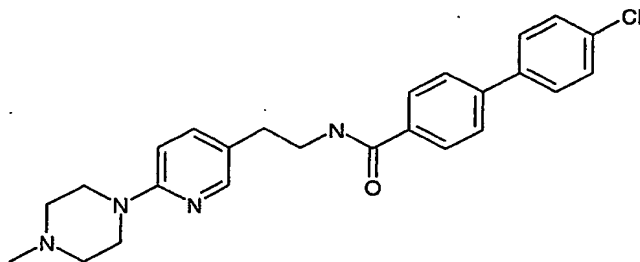
190/334

Ausbeute: 22 mg (23,8 % d. Theorie)

 $C_{26}H_{35}N_3O$ (M= 405,588)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 406 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 406

Retentionszeit HPLC: 2.4 min (Methode A)

5

Beispiel 2.50:

1.21.a 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amid

- 10 Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 2-[6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethylamin und 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

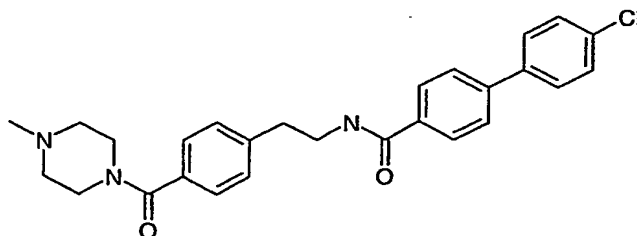
Ausbeute: 0,94 g (96 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 211-213°C

 $C_{25}H_{27}ClN_4O$ (M= 434,97)

- 15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437.

Beispiel 2.51: 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenyl]-ethyl}-amid



- 20 2.51.a [4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenyl]-acetonitril

Eine Lösung von 2 g (12,41 mmol) 4-Cyanomethyl-benzoesäure, 1,25 g (12,5 mmol) N-Methylpiperazin, 4,01 g (12,5 mmol) TBTU und 3,48 ml (25 mmol) Triethylamin in 40 ml DMF wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung etwas eingeeengt und mit Wasser

191/334

versetzt. Diese Mischung wird mit Essigsäureethylester extrahiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die wäßrige Phase wird ebenfalls eingengt und mit dem Rückstand der organischen Phase vereinigt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens:

5 Dichlormethan/ Ethanol/Ammoniak 30:1:0,1).

Ausbeute: 2,6 g (86 % d. Theorie)

$C_{14}H_{17}N_3O$ (M= 243,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 244 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 244

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1).

10

2.51.b [4-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanon

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus [4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenyl]-acetonitril.

Ausbeute: 2,9 g (90 % d. Theorie)

15 $C_{14}H_{21}N_3O \times HCl$ (M= 283,80)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 10:1:0,1).

2.51.c 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenyl]-ethyl}-amid

20 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus [4-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanon und 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 0,18 g (48,4 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 217-218°C

$C_{27}H_{28}ClN_3O_2$ (M= 461,99)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 462/464 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 462/464

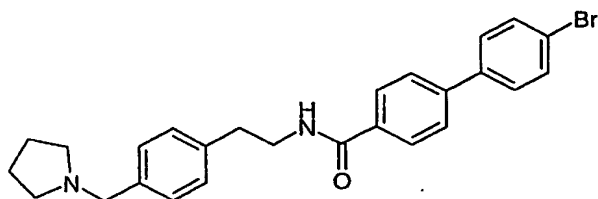
R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 10:1:0,1).

Beispiel 2.52:

4'-Brom-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

30

192/334



2.52a. 4'-Brom-biphenyl-4-carbonsäure-methylester

0.54 g (2.5 mmol) 4-Brom- benzoessäure-methylester wird in 10 mL Dioxan und 2.5
 5 mL 2M-Natriumcarbonat-Lösung gelöst. Nacheinander werden 0.6 g (3 mmol) 4-Bromphenyl-boronsäure und 0.12 g (0.1 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium zugegeben und die Reaktion 5 h am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser und EtOAc versetzt, filtriert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und die vereinigten
 10 organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit Acetonitril verrieben, abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 100 mg (13,7 % d. Theorie)

 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ ($M = 291,15$)15 ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 291/293 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 291/293 R_f -Wert: 0.68 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 8:2).

2.52b. 4'-Brom-biphenyl-4-carbonsäure

Eine Lösung von 100 mg (0.34 mmol) 4'-Brom-biphenyl-4-carbonsäure-methylester in 3 mL THF wird mit 3 mL einer 1M-NaOH-Lösung in Wasser versetzt
 20 und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt, der wässrige Rückstand mit 1 M HCl angesäuert, das ausgefallene Produkt abfiltriert und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 60 mg (63,1 % d. Theorie)

25 $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}_2$ ($M = 277,19$)ber.: Molpeak ($M-H$) $^-$: 275/277 gef.: Molpeak ($M-H$) $^-$: 275/277

Retentionszeit HPLC: 8.48 min (Methode A)

2.52.c 4'-Brom-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-

30 amid

193/334

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 45 mg (0.22 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 60 mg (0.22 mmol) 4'-Brom-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 28 mg (27,5 % d. Theorie)

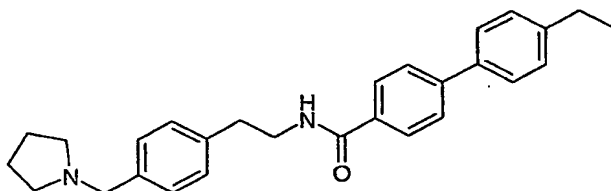
5 $C_{26}H_{27}BrN_2O$ (M= 463,42)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 463/465 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 463/465

Retentionszeit HPLC: 6.46 min (Methode A)

Beispiel 2.53:

10 4'-Ethyl-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 113 mg (0.5 mmol) 4'-Ethyl-biphenyl-4-carbonsäure (Lancaster).

15 Ausbeute: 65 mg (31,5 % d. Theorie)

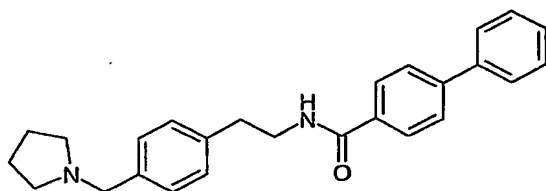
$C_{28}H_{32}N_2O$ (M= 412,58)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 463 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 463

Retentionszeit HPLC: 6.64 min (Methode A)

20 **Beispiel 2.54:**

Biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 99 mg (0.5 mmol) Biphenyl-4-carbonsäure.

25 Ausbeute: 46 mg (23,9 % d. Theorie)

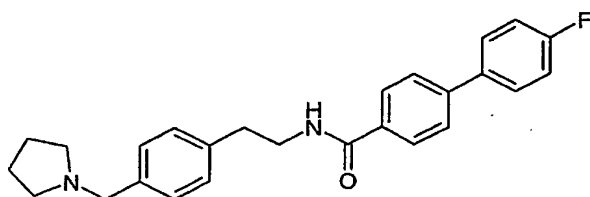
194/334

 $C_{26}H_{28}N_2O$ (M= 384,53)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 385 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 385

Retentionszeit HPLC: 5.70 min (Methode A)

5 Beispiel 2.55:

4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

**10 2.55a. 4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure**

14.27 g (71 mmol) 4-Brom-benzoesäure werden in 120 mL Dioxan und 70 mL 2M- Na_2CO_3 -Lösung gelöst. Nacheinander werden 10 g (71 mmol) 4-Fluorphenylboronsäure und 4.1 g (4 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium zugegeben und die Reaktion 6 h am Rückfluß gekocht. Der Katalysator wird abgesaugt und mit heissem Wasser nachgewaschen. Das Reaktionsgemisch wird EtOAc

15 versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Zitronensäure sauer gestellt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 45°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 4.9 g (31,9 % d. Theorie)

20 $C_{13}H_9FO_2$ (M= 216,21)ber.: Molpeak (M-H)⁻: 215 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 215**2.55b. 4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid**

25 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 108 mg (0.5 mmol) 4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 12 mg (6,0 % d. Theorie)

 $C_{26}H_{27}FN_2O$ (M= 402,52)

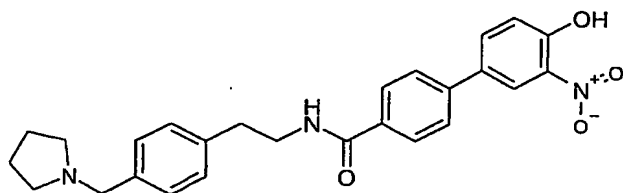
195/334

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 403 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 403

Retentionszeit HPLC: 5.83 min (Methode A)

Beispiel 2.56:

- 5 4'-Hydroxy-3'-nitro-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



- Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 130 mg (0.5 mmol) 4'-Fluor-3'-nitro biphenyl-4-carbonsäure.

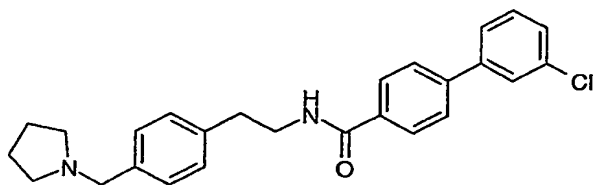
Ausbeute: 9 mg (4,0 % d. Theorie)

C₂₆H₂₇N₃O₄ (M= 445,52)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 446 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 446

- 15 Retentionszeit HPLC: 5.83 min (Methode A)

Beispiel 2.57:

3'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



20

2.57a. 3'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 2.55a aus 9.64 g (47.96 mmol) 4-Brom-benzoesäure und 7.5 g (47.96 mmol) 3-Chlorphenyl-boronsäure.

Ausbeute: 6.2 g (55,6 % d. Theorie)

- 25 C₁₃H₉ClO₂ (M= 232,67)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 231/233 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 231/233

196/334

2.57b. 3'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 116 mg (0.5 mmol) 3'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 63 mg (30,1 % d. Theorie)

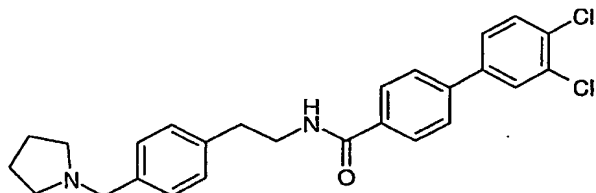
$C_{26}H_{27}ClN_2O$ (M= 418,97)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 419/421 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 419/421

10 Retentionszeit HPLC: 6.20 min (Methode A)

Beispiel 2.58:

3',4'-Dichlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



15

2.58a. 3',4'-Dichlor-biphenyl-4-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 2.55a aus 5.27 g (26.20 mmol) 4-Brom-benzoesäure und 5.0 g (26.20 mmol) 3',4'-Dichlor-phenylboronsäure.

Ausbeute: 4.05 g (57,9 % d. Theorie)

20 $C_{13}H_8Cl_2O_2$ (M= 267,11)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 265/267/269 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 265/267/269

2.58b. 3',4'-Dichlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

25 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 134 mg (0.5 mmol) 3',4'-Dichlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 45 mg (19,8 % d. Theorie)

$C_{26}H_{26}Cl_2N_2O$ (M= 453,42)

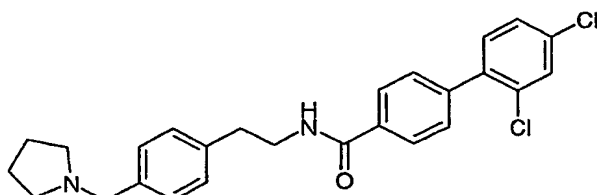
197/334

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455/457 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455/457

Retentionszeit HPLC: 6.45 min (Methode A)

Beispiel 2.59:

5 2',4'-Dichlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.59a. 2',4'-Dichlor-biphenyl-4-carbonsäure

10 Hergestellt analog Beispiel 2.55a aus 5.23 g (26.0 mmol) 4-Brom-benzoesäure
und 10.0 g (52.0 mmol) 2,4-Dichlorphenyl-boronsäure, wobei das
Reaktionsgemisch für 48 h unter Rückfluss erhitzt wurde.

Ausbeute: 1.5 g (21,6 % d. Theorie)

C₁₃H₈Cl₂O₂ (M= 267,11)ber.: Molpeak (M-H)⁻: 265/267/269 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 265/267/269

15

2.59b. 2',4'-Dichlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

20 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 134 mg (0.5 mmol) 2',4'-Dichlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 72 mg (31,8 % d. Theorie)

C₂₆H₂₆Cl₂N₂O (M= 453,42)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455/457 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455/457

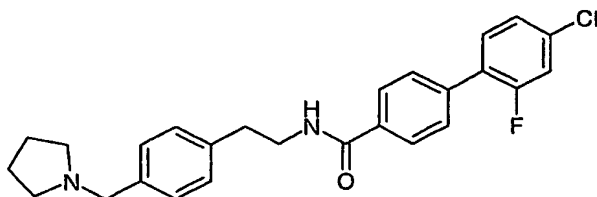
Retentionszeit HPLC: 6.84 min (Methode A)

25

Beispiel 2.60:

2'-Fluor-4'-chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

198/334



2.60a. 2'-Fluor-4'-chlor-biphenyl-4-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 2.55a aus 0.52 g (2.5 mmol) 1-Brom-4-chlor-2

5 fluorbenzol und 0.5 g (3.0 mmol) 4-Carboxyphenyl-boronsäure.

Ausbeute: 0.5 g (79,8 % d. Theorie)

C₁₃H₈ClFO₂ (M= 250,66)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 249/251

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 249/251

Retentionszeit HPLC: 8.39 min (Methode A)

10

2.60b. 2'-Fluor-4'-chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 125 mg (0.5 mmol) 2'-Fluor-4'-chlor-

15 biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 36 mg (16,5 % d. Theorie)

C₂₆H₂₆ClFN₂O (M= 436,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439

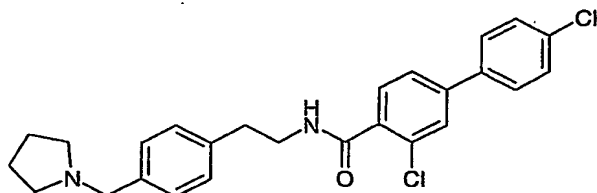
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439

Retentionszeit HPLC: 6.32 min (Methode A)

20

Beispiel 2.61:

3,4'-Dichlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



25 2.61a. 3,4'-Dichlor-biphenyl-4-carbonsäure

199/334

Hergestellt analog Beispiel 2.55a aus 0.59 g (2.5 mmol) 4-Brom-2-chlorbenzoesäure und 0.47 g (3.0 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure.

Ausbeute: 0.55 g (82,4 % d. Theorie)

$C_{13}H_8Cl_2O_2$ (M= 267,11)

- 5 ber.: Molpeak (M-H)⁻: 265/267/269 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 265/267/269
Retentionszeit HPLC: 8.83 min (Methode A)

2.61b. 3,4'-Dichlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

- 10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 134 mg (0.5 mmol) 3,4'-Dichlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 24 mg (10,6 % d. Theorie)

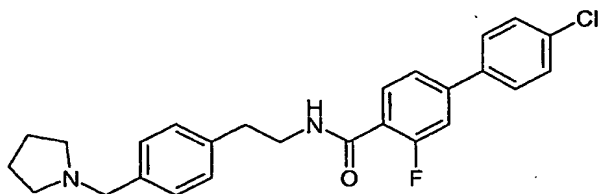
$C_{26}H_{26}Cl_2N_2O$ (M= 453,42)

- 15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455/457 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455/457
Retentionszeit HPLC: 6.41 min (Methode A)

Beispiel 2.62:

4'-Chlor-3-fluor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

20



2.62a. 4'-Chlor-3-fluor-biphenyl-4-carbonsäure

- Hergestellt analog Beispiel 2.55a aus 0.55 g (2.5 mmol) 4-Brom-2-fluorbenzoesäure und 0.47 g (3.0 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure.

Ausbeute: 0.60 g (95,7 % d. Theorie)

$C_{13}H_8ClFO_2$ (M= 250,66)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 249/251 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 249/251

Retentionszeit HPLC: 8.22 min (Methode A)

200/334

2.62b. 4'-Chlor-3-fluor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 125 mg (0.5 mmol) 4'-Chlor-3-fluor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 37 mg (16,9 % d. Theorie)

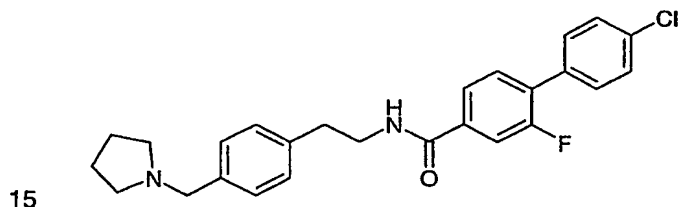
$C_{26}H_{26}ClFN_2O$ (M= 436,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439

10 Retentionszeit HPLC: 6.45 min (Methode A)

Beispiel 2.63:

4'-Chlor-2-fluor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.63a. 4'-Chlor-2-fluor-biphenyl-4-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 2.55a aus 0.66 g (3.0 mmmol) 4-Brom-3-fluor-benzoesäure und 0.47 g (3.0 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure.

20 Ausbeute: 0.60 g (79,8 % d. Theorie)

$C_{13}H_8ClFO_2$ (M= 250,66)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 249/251 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 249/251

Retentionszeit HPLC: 8.50 min (Methode A)

25 2.63b. 4'-Chlor-2-fluor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 163 mg (0.8 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 201 mg (0.8 mmol) 4'-Chlor-2-fluor-biphenyl-4-carbonsäure.

30 Ausbeute: 74 mg (21,2 % d. Theorie)

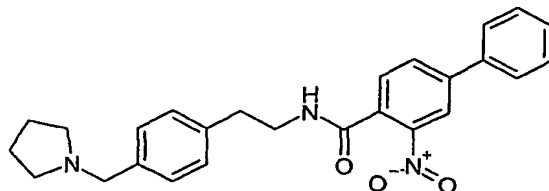
201/334

 $C_{26}H_{26}ClFN_2O$ (M= 436,96)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439

Retentionszeit HPLC: 6.61 min (Methode A)

5 **Beispiel 2.64:**

3-Nitro-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.64a. 3-Nitro-biphenyl-4-carbonsäure

- 10 Zu einer Lösung von 1.0 g (4.07 mmol) 4-Brom-2-nitro-benzoesäure in 20 mL Toluol werden 150 mg (0.13 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Dann erfolgt die Zugabe einer Lösung von 0.5 g (4.10 mmol) Phenylboronsäure in 10 mL MeOH und einer von 1.0 g Na₂CO₃ in 10 mL Wasser. Das Reaktionsgemisch wird für 5 h unter Rückfluss erhitzt und
- 15 über das Wochenende bei RT gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit konz. HCl sauer gestellt, mit EtOAc extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und anschliessend das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: 0.87 g (87,5 % d. Theorie)

- 20 R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 3:1).

2.64b. 3-Nitro-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

- Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 122 mg (0.5 mmol) 3-Nitro-biphenyl-4-carbonsäure.
- 25

Ausbeute: 100 mg (46,6 % d. Theorie)

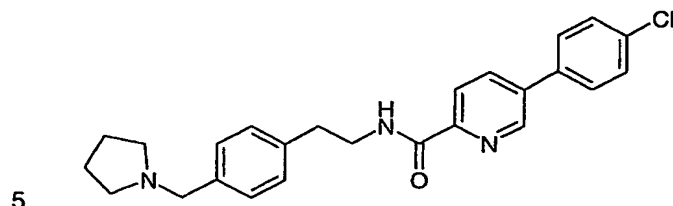
 $C_{26}H_{27}N_3O_3$ (M= 429,52)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 430 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 430

- 30 Retentionszeit HPLC: 5.83 min (Methode A)

202/334

Beispiel 2.65:

5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.65a. 5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 2.55a aus 0.51 g (2.5 mmol) 5-Brom-pyridin-2-carbonsäure und 0.47 g (3.0 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure.

10 Ausbeute: 0.23 g (39,4 % d. Theorie)

$C_{12}H_8ClNO_2$ (M= 233,66)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 232/234 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 232/234

Retentionszeit HPLC: 5.89 min (Methode A)

15 2.65b. 5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 116 mg (0.5 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-carbonsäure.

20 Ausbeute: 7 mg (3,3 % d. Theorie)

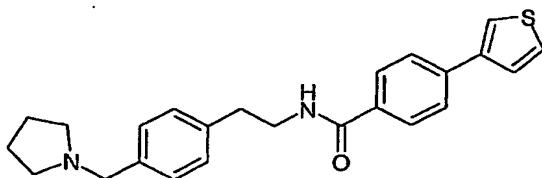
$C_{25}H_{26}ClN_3O$ (M= 419,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 420/422 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 420/422

Retentionszeit HPLC: 6.40 min (Methode A)

25 **Beispiel 2.66:**

N-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-4-thiophen-3-yl-benzamid



203/334

2.66a. 4-Thiophen-3-yl-benzoesäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 2.46b aus 414 mg (1.5 mmol) 4-Iod-benzoesäureethylester und 230 mg (1.8 mmol) Thiophen-3-boronsäure.

5 Ausbeute: 348 mg (100 % d. Theorie)

$C_{13}H_{12}O_2S$ (M= 232,30)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 233 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 233

Retentionszeit HPLC: 6.20 min (Methode B)

10 2.66b. 4-Thiophen-3-yl-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 2.7b aus 280 mg (1.5 mmol) 4-Thiophen-3-yl-benzoesäureethylester.

Ausbeute: 146 mg (59,3 % d. Theorie)

$C_{11}H_8O_2S$ (M= 204,25)

15 ber.: Molpeak (M-H)⁻: 203 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 203

Retentionszeit HPLC: 7.60 min (Methode A)

2.66c. N-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-4-thiophen-3-yl-benzamid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 102 mg (0.5 mmol) 4-Thiophen-3-yl-benzoesäure.

Ausbeute: 103 mg (53,0 % d. Theorie)

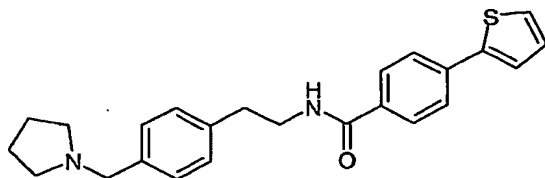
$C_{24}H_{26}N_2OS$ (M= 390,55)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 391 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 391

25 Retentionszeit HPLC: 6.10 min (Methode A)

Beispiel 2.67:

N-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-4-thiophen-2-yl-benzamid



204/334

2.67a. 4-Thiophen-2-yl-benzoesäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 2.46b aus 414 mg (1.5 mmol) 4-Iod-benzoesäureethylester und 230 mg (1.8 mmol) Thiophen-2-boronsäure.

Ausbeute: 348 mg (100 % d. Theorie)

5 $C_{13}H_{12}O_2S$ (M= 232,30)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 233 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 233

Retentionszeit HPLC: 6.29 min (Methode B)

2.67b. 4-Thiophen-2-yl-benzoesäure

10 Hergestellt analog Beispiel 2.7b aus 280 mg (1.5 mmol) 4-Thiophen-2-yl-benzoesäureethylester.

Ausbeute: 126 mg (51,2 % d. Theorie)

$C_{11}H_8O_2S$ (M= 204,25)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 203 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 203

15 Retentionszeit HPLC: 7.60 min (Methode A)

2.67c. N-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-4-thiophen-2-yl-benzamid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 102 mg (0.5 mmol) 4-Thiophen-2-yl-benzoesäure.

Ausbeute: 112 mg (57,5 % d. Theorie)

$C_{24}H_{26}N_2OS$ (M= 390,55)

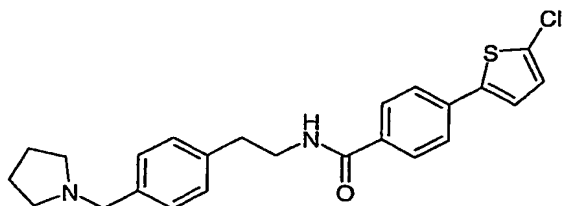
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 391 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 391

Retentionszeit HPLC: 6.05 min (Methode A)

25

Beispiel 2.68:

4-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid



205/334

2.68a. 4-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 2.55a aus 300 mg (1.52 mmol) 2-Brom-5-chlorthiophen und 277 mg (1.67 mmol) 4-Carboxyphenyl-boronsäure, wobei zum Ansäuern des aufgearbeiteten Reaktionsgemisches KHSO_4 -Lösung verwendet wird.

5 Ausbeute: 76 mg (21,0 % d. Theorie)

 $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClO}_2\text{S}$ (M= 238,69)ber.: Molpeak (M-H)⁻: 237/239 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 237/239

Retentionszeit HPLC: 8.75 min (Methode A)

10 2.68b. 4-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 61 mg (0.3 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 71 mg (0.3 mmol) 4-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-benzoesäure.

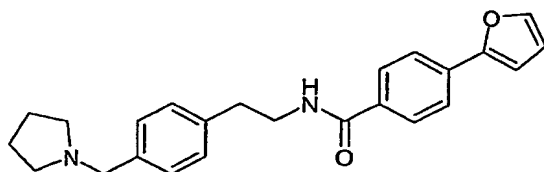
15 Ausbeute: 29 mg (22,9 % d. Theorie)

 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{OS}$ (M= 425,0)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 425/427 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 425/427

Retentionszeit HPLC: 6.65 min (Methode A)

20 **Beispiel 2.69:**

4-Furan-2-yl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid



2.69a. 4-Furan-2-yl-benzoesäure

25 Hergestellt analog Beispiel 2.68a aus 302 mg (1.5 mmol) 4-Brom-benzoesäure und 201 mg (1.8 mmol) Furan-2-boronsäure.

Ausbeute: 166 mg (58,8 % d. Theorie)

 $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3$ (M= 188,19)ber.: Molpeak (M-H)⁻: 187 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 187

30 Retentionszeit HPLC: 6.82 min (Methode A)

206/334

2.69b. 4-Furan-2-yl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 94 mg (0.5 mmol) 4-Furan-2-yl-

5 benzoessäure.

Ausbeute: 91 mg (48,4 % d. Theorie)

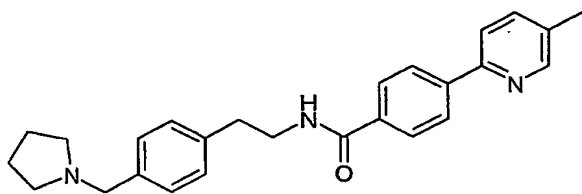
 $C_{24}H_{26}N_2O_2$ (M= 374,49)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 375 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 375

Retentionszeit HPLC: 6.48 min (Methode A)

10

Beispiel 2.70:

4-(5-Methyl-pyridin-2-yl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid



15 2.70a. 4-(5-Methyl-pyridin-2-yl)-benzoessäure

Hergestellt analog Beispiel 2.55a aus 430 mg (2.50 mmol) 2-Brom-5-methylpyridin und 498 mg (3.00 mmol) 4-Carboxyphenyl-boronsäure.

Ausbeute: 300 mg (56,3 % d. Theorie)

 $C_{13}H_{11}NO_2$ (M= 213,24)20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 214 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 214

Retentionszeit HPLC: 4.55 min (Methode A)

2.70b. 4-(5-Methyl-pyridin-2-yl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

25 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 107 mg (0.5 mmol) 4-(5-Methyl-pyridin-2-yl)-benzoessäure.

Ausbeute: 53 mg (26,5 % d. Theorie)

 $C_{26}H_{29}N_3O$ (M= 399,54)

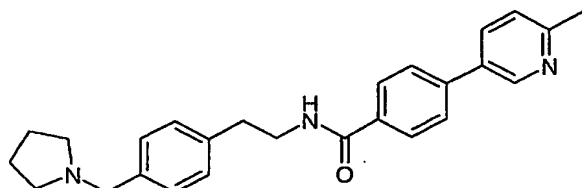
207/334

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 400 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 400

Retentionszeit HPLC: 3.98 min (Methode A)

Beispiel 2.71:

5 4-(6-Methyl-pyridin-3-yl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid



2.71a. 4-(6-Methyl-pyridin-3-yl)-benzoesäure

10 Hergestellt analog Beispiel 2.55a aus 430 mg (2.50 mmol) 5-Brom-2-methylpyridin
und 498 mg (3.00 mmol) 4-Carboxyphenyl-boronsäure.

Ausbeute: 300 mg (56,3 % d. Theorie)

C₁₃H₁₁NO₂ (M= 213,24)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 214 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 214

Retentionszeit HPLC: 2.66 min (Methode A)

15

2.71b. 4-(6-Methyl-pyridin-3-yl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-
benzamid20 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 102 mg (0.5 mmol) 2-(4-
Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 107 mg (0.5 mmol) 4-(6-Methyl-
pyridin-3-yl)-benzoesäure.

Ausbeute: 48 mg (24,0 % d. Theorie)

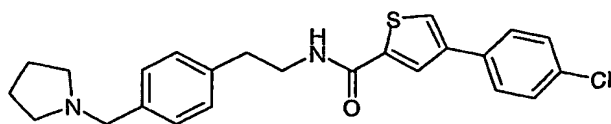
C₂₆H₂₉N₃O (M= 399,54)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 400 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 400

Retentionszeit HPLC: 3.06 min (Methode A)

25

Beispiel 2.72:4-(4-Chloro-phenyl)-thiophen-2-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-
ethyl]-amid

208/334



2.72a. 4-(4-Chlor-phenyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester

420 mg (1.25 mmol) 4-Brom-thiophen-2-carbonsäuremethylester werden in 10 mL

- 5 Dioxan und 5 mL 2M- Na_2CO_3 -Lösung gelöst. Nacheinander werden 196 mg (0.06 mmol) 4-Chlor-phenyl-boronsäure und 72 mg (0.06 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium zugegeben, die Reaktion 6 h am Rückfluß gekocht und weitere 60 h bei RT gerührt. Nach erneutem Erhitzen wird die heiße Reaktionslösung über einen Glasfaserfilter abgesaugt, mit Dioxan
- 10 nachgewaschen, mit halbgesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 9:1) gereinigt. Ausbeute: 150 mg (47,3 % d. Theorie)

- 15 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClO}_2\text{S}$ (M= 252,72)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 253/255 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 253/255

Retentionszeit HPLC: 6.21 min (Methode B)

2.72b. 4-(4-Chlor-phenyl)-thiophen-2-carbonsäure

- 20 Zu einer Lösung von 150 mg 4-(4-Chlor-phenyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester in 10 mL EtOH werden 2 mL 1M NaOH-Lösung gegeben und die Reaktionslösung über das Wochenende bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit 2 mL 1N Salzsäure versetzt und auf 0°C gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit
- 25 Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 140 mg (98,7 % d. Theorie)

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClO}_2\text{S}$ (M= 238,69)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 239/241 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 239/241

Retentionszeit HPLC: 8.31 min (Methode A)

209/334

2.72c. 4-(4-Chlor-phenyl)-thiophen-2-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 144 mg (0.70 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 140 mg (0.59 mmol) 4-(4-Chlor-phenyl)-thiophen-2-carbonsäure.

Ausbeute: 78 mg (31,3 % d. Theorie)

C₂₆H₂₉N₃O (M= 425,00)

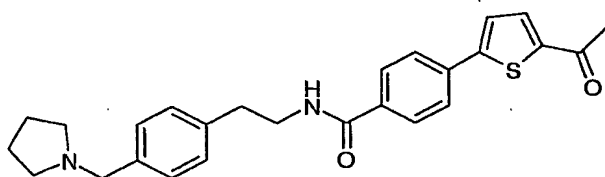
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 425/427 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 425/427

Retentionszeit HPLC: 3.90 min (Methode A)

10

Beispiel 2.73:

4-(5-Acetyl-thiophen-2-yl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid



15 2.73a. 4-Iod-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2.04 g (10.0 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 2.48 g (10.0 mmol) 4-Iod-benzoesäure.

Ausbeute: 1.91 g (44,0 % d. Theorie)

20 C₂₀H₂₃IN₂O (M= 434,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 435 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 435

Retentionszeit HPLC: 5.40 min (Methode A)

2.73b. 4-(5-Acetyl-thiophen-2-yl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

25

Hergestellt analog Beispiel 2.46b aus 250 mg (0.58 mmol) 4-Iod-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid und 118 mg (0.69 mmol) 5-Acetyl-2-thiophen-boronsäure, wobei das Reaktionsgemisch für 15 h unter Rückfluss erhitzt wird.

Ausbeute: 50 mg (20,2 % d. Theorie)

30 C₂₆H₂₈N₂O₂S (M= 432,59)

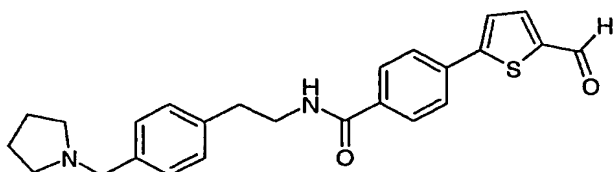
210/334

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 433 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433

Retentionszeit HPLC: 3.91 min (Methode B)

Beispiel 2.74:

- 5 4-(5-Formyl-thiophen-2-yl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid



Hergestellt analog Beispiel 2.46b aus 250 mg (0.58 mmol) 4-Iod-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid und 107 mg (0.69 mmol) 5-Formyl-2-thiophen-
 10 boronsäure, wobei das Reaktionsgemisch für 15 h unter Rückfluss erhitzt wird.

Ausbeute: 22 mg (9,1 % d. Theorie)

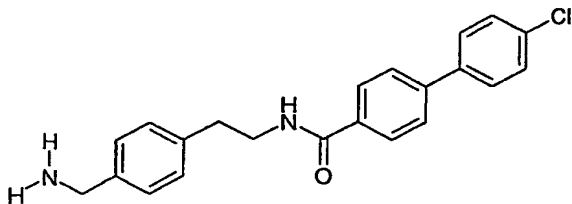
C₂₅H₂₆N₂O₂S (M= 418,56)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 419 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 419

Retentionszeit HPLC: 3.82 min (Methode B)

15

Beispiel 2.75:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-aminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.75a. 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzoesäureethylester

- 20 Zu 9,31 g (40mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure werden tropfenweise 20 mL Thionylchlorid und 1 mL DMF gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 2 h auf 60°C erwärmt. Anschliessend wird das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum bei 50°C abgezogen und der Rückstand in 200 mL CH₂Cl₂ aufgenommen. Diese Lösung wird zu 9,19 g (40 mmol) 4-(2-Amino-ethyl)-benzoesäureethylester,
 25 eingesetzt als Hydrochlorid, in 100 mL 10% wässriger Na₂CO₃-Lösung tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser und CH₂Cl₂ wird die organische Phase

211/334

abgetrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit halbgesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trockenmittels wird die Lösung über Aktivkohle filtriert, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus tert-

5 Butylmethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 11,93 g (73,1 % d. Theorie)

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$ (M= 407,90)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 408 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 408

Retentionszeit HPLC: 9.8 min (Methode A)

10

2.75b. 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzoesäure

Zu einer Lösung von 11,93 g (29,25 mmol) 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzoesäureethylester in 150 mL EtOH werden 50 mL 2M NaOH-Lösung gegeben und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1N HCl-

15 Lösung auf pH 6-7 gebracht, das ausgefallene Produkt abfiltriert und im Vakuumofen getrocknet.

Ausbeute: 10,74 g (96,7 % d. Theorie)

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$ (M= 379,85)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 380/382 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 380/382

20 Retentionszeit HPLC: 8.0 min (Methode A)

2.75c. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 10,74 g (28,28 mmol) 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzoesäure in 150 mL trockenem THF werden 4,82 g (29,69 mmol)

25 CDI zugegeben und die Reaktionsmischung für 2 h auf 50°C erwärmt. Diese Lösung wird zu einer Suspension von 2,14 g (56,56 mmol) NaBH_4 in 5 mL Wasser gegeben und für eine weitere Stunde bei RT kräftig gerührt. Mit Hilfe von 1N HCl wird der pH-Wert der Lösung auf 6 gebracht, diese mit EtOAc versetzt und filtriert. Das Filtrat wird mit halbgesättigter NaHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen
30 und über MgSO_4 getrocknet. Da nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels der Rückstand immer noch nicht umgesetzte 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzoesäure enthielt wird obiger Reduktionsschritt erneut ausgeführt. Das erhaltene Produkt wird bei 40°C getrocknet.

212/334

Ausbeute: 9,3 g (89,9 % d. Theorie)

$C_{22}H_{20}ClNO_2$ (M= 365,86)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 366/368 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 366/368

Retentionszeit HPLC: 8.11 min (Methode A)

5

2.75d. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-brommethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 7,9 g (21,59 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-amid in 300 mL CH_2Cl_2 werden 1,22 ml PBr_3 zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Der
10 entstandene Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird mit wenig Acetonitril und CH_2Cl_2 verrieben, abgesaugt, mit dem zuerst erhaltenen Niederschlag vereinigt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 8,6 g (92,9 % d. Theorie)

$C_{22}H_{19}BrClNO$ (M= 428,76)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430/432 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430/432

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, CH_2Cl_2).

2.75e. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-aminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 150 mg (0,35 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-brommethyl-phenyl)-ethyl]-amid in 10 mL Acetonitril werden 3 mL einer 0,5 M NH_3 -
20 Lösung in Dioxan gegeben und 3 Tage bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ 9:1:0,1).

Ausbeute: 8 mg (6,3 % d. Theorie)

25 $C_{22}H_{21}ClN_2O$ (M= 364,88)

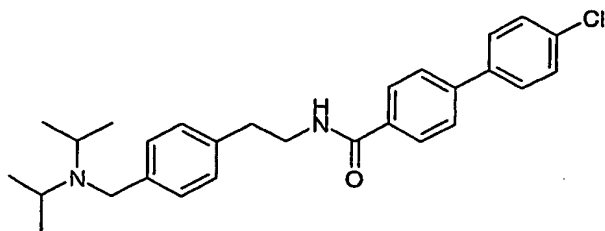
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 365/367 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 365/367

Retentionszeit HPLC: 5.97 min (Methode A)

Beispiel 2.76:

30 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure (2-{4-[(diisopropylamino)-methyl]-phenyl}-ethyl)-amid

213/334



Zu einer Suspension von 129 mg (0.3 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-brommethyl-phenyl)-ethyl]-amid und 55 mg (0.4 mmol) K_2CO_3 in 20 mL

- 5 Acetonitril werden 47 μ L (0.33 mmol) Diisopropylamin gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man verdünnt mit CH_2Cl_2 , filtriert von unlöslichen anorganischen Salzen und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird mit Acetonitril verrieben, abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 75 mg (55,7 % d. Theorie)

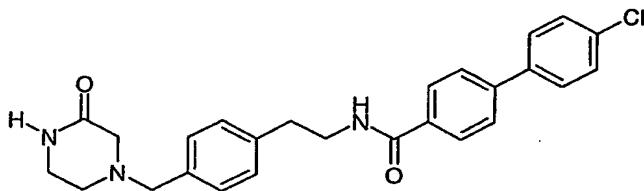
- 10 $C_{28}H_{33}ClN_2O$ (M= 449,04)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 449/451 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 449/451

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_3 95:5:0.5).

Beispiel 2.77:

- 15 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid



Hergestellt analog Beispiel 2.76 aus 129 mg (0.3 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-

- 20 carbonsäure [2-(4-brommethyl-phenyl)-ethyl]-amid und 33 mg (0.33 mmol) Piperazin-2-on.

Ausbeute: 23 mg (17,1 % d. Theorie)

$C_{26}H_{26}ClN_3O_2$ (M= 447,97)

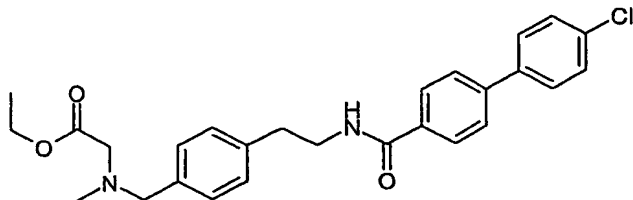
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 448/450 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 448/450

- 25 R_F-Wert: 0.10 (Kieselgel, CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_3 95:5:0.5).

214/334

Beispiel 2.78:

[(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl)-methyl-amino]-essigsäure ethylester



5

Hergestellt analog Beispiel 2.76 aus 257 mg (0.6 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-brommethyl-phenyl)-ethyl]-amid, 193 mg K_2CO_3 und 101 mg (0.66 mmol) Methylamino-essigsäureethylester (eingesetzt als Hydrochlorid).

Ausbeute: 152 mg (54,5 % d. Theorie)

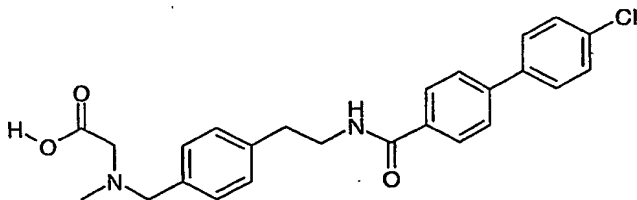
10 $C_{27}H_{29}ClN_2O_3$ (M= 465,0)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 465/467 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 465/467

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_3 95:5:0.5).

Beispiel 2.79:

15 [(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl)-methyl-amino]-essigsäure



20 Zu einer Lösung von 80 mg (0.17 mmol) [(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl)-methyl-amino]-essigsäureethylester in 3 mL EtOH werden 0.3 mL 1M NaOH-Lösung gegeben und für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Wasser und 0.3 mL 1 M HCl versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und bei 40°C getrocknet. Ausbeute: 76 mg (100 % d. Theorie)

25 $C_{25}H_{25}ClN_2O_3$ (M= 436,94)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439

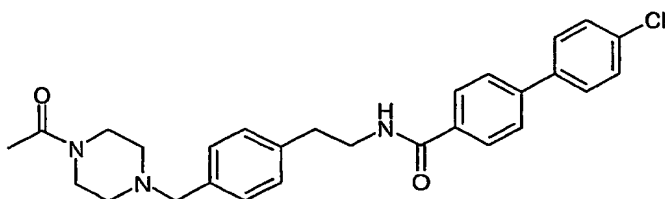
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439

215/334

Retentionszeit HPLC: 6.35 min (Methode A)

Beispiel 2.80:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure[2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl]-amid
5 ethyl}

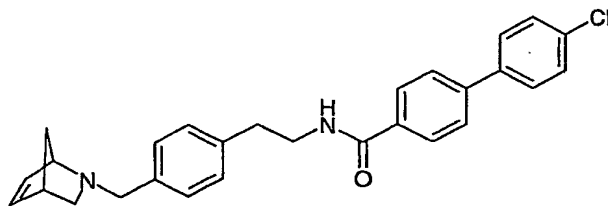


Hergestellt analog Beispiel 2.76 aus 129 mg (0.3 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-brommethyl-phenyl)-ethyl]-amid und 42 mg (0.33 mmol) 1-Piperazin-1-yl-ethanon.
10

Ausbeute: 60 mg (42,0 % d. Theorie)

 $C_{28}H_{30}ClN_3O_2$ (M= 476,02)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 476/478 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 476/478R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 95:5:0.5).
15**Beispiel 2.81:**

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure[2-[4-(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethyl)-phenyl]-ethyl]-amid
20 phenyl}



Hergestellt analog Beispiel 2.76 aus 129 mg (0.3 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-brommethyl-phenyl)-ethyl]-amid und 31 mg (0.33 mmol) 2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-en.
25

Ausbeute: 100 mg (75,2 % d. Theorie)

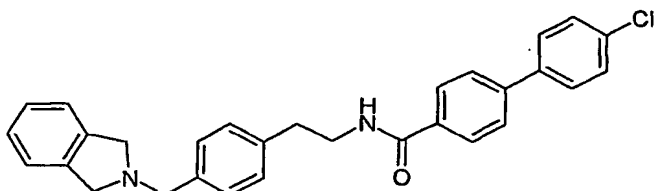
 $C_{28}H_{27}ClN_2O$ (M= 442,99)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 443/445 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 443/445

216/334

R_f-Wert: 0.08 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 95:5:0.5).

Beispiel 2.82:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
5 ethyl}-amid



Hergestellt analog Beispiel 2.76 aus 129 mg (0.3 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-brommethyl-phenyl)-ethyl]-amid, 97 mg K₂CO₃ und 51 mg (0.33
10 mmol) 2,3-Dihydro-1H-isoindol (eingesetzt als Hydrochlorid).

Ausbeute: 80 mg (57,1 % d. Theorie)

C₃₀H₂₇ClN₂O (M= 467,02)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 467/469

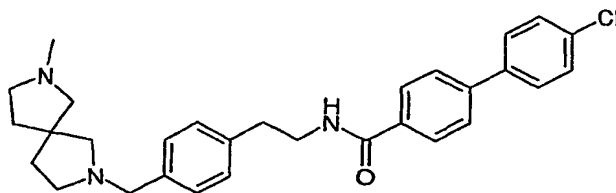
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 467/469

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 95:5:0.5).

15

Beispiel 2.83:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(7-methyl-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid



20

Hergestellt analog Beispiel 2.76 aus 129 mg (0.3 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-brommethyl-phenyl)-ethyl]-amid und 46 mg (0.33 mmol) 2-Methyl-2,7-diaza-spiro[4.4]nonan.

Ausbeute: 42 mg (28,7 % d. Theorie)

25 C₃₀H₃₄ClN₃O (M= 488,08)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 488/490

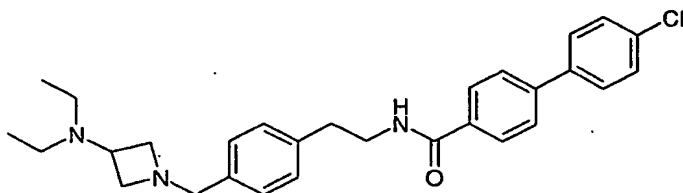
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 488/490

217/334

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 95:5:0.5).

Beispiel 2.84:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(3-diethylamino-azetidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid



Hergestellt analog Beispiel 2.76 aus 129 mg (0.3 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-brommethyl-phenyl)-ethyl]-amid, 138 mg K₂CO₃ und 66 mg (0.33 mmol) Azetidin-3-yl-diethyl-amin (eingesetzt als Bis-Hydrochlorid); das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt.

Ausbeute: 15 mg (10,5 % d. Theorie)

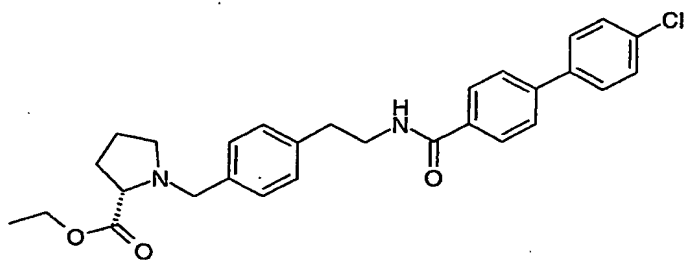
C₂₉H₃₄ClN₃O (M= 476,07)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 476/478 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 476/478

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 95:5:0.1).

Beispiel 2.85:

(S)-1-(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl)-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester



Hergestellt analog Beispiel 2.76 aus 257 mg (0.6 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-brommethyl-phenyl)-ethyl]-amid, 193 mg K₂CO₃ und 119 mg (0.66 mmol) (S)-Pyrrolidin-2-carbonsäureethylester (eingesetzt als Hydrochlorid); das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt.

218/334

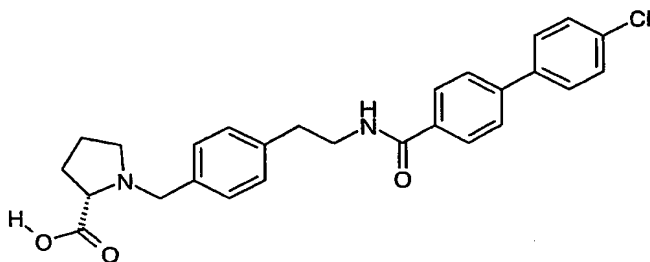
Ausbeute: 160 mg (54,3 % d. Theorie)

 $C_{29}H_{31}ClN_2O_3$ (M= 491,04)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 491/493 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 491/493R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 95:5:0.5).

5

Beispiel 2.86:

(S)-1-(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure



10

Hergestellt analog Beispiel 2.79 aus 130 mg (0.27 mmol) (S)-1-(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl)-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester.

Ausbeute: 120 mg (97,8 % d. Theorie)

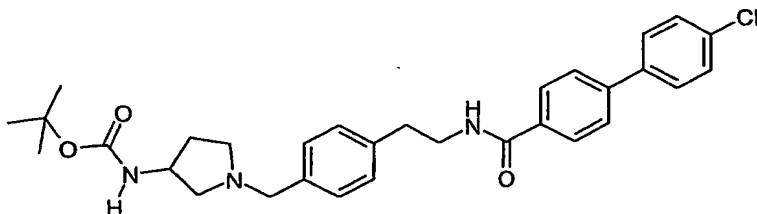
 $C_{27}H_{27}ClN_2O_3$ (M= 462,98)15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 463/465 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 463/465

Retentionszeit HPLC: 6.20 min (Methode A)

Beispiel 2.87:

[1-(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester

20



Hergestellt analog Beispiel 2.76 aus 429 mg (1.0 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-brommethyl-phenyl)-ethyl]-amid und 205 mg (1.10 mmol)

25 Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure-tert-butylester.

219/334

Ausbeute: 500 mg (93,6 % d. Theorie)

$C_{31}H_{36}ClN_3O_3$ (M= 534,10)

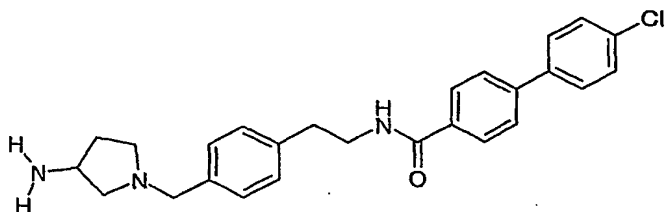
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 534/536 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 534/536

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 95:5:0.5).

5

Beispiel 2.88:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(3-amino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid



10

Zu einer Lösung von 500 mg (0.94 mmol) [1-(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl)-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester in 15 mL CH₂Cl₂ werden 1 mL Trifluoressigsäure gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Dieses wird anschliessend eingeeengt, der Rückstand in wenig

15 CH₂Cl₂ aufgenommen und mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Acetonitril verrieben und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 240 mg (59,1 % d. Theorie)

$C_{26}H_{28}ClN_3O$ (M= 433,99)

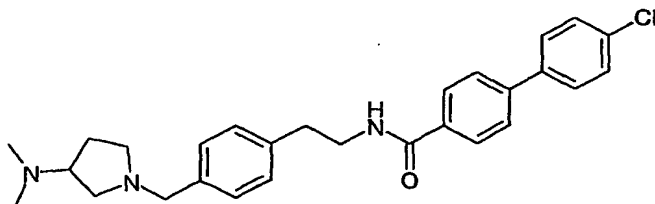
20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.89:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

25

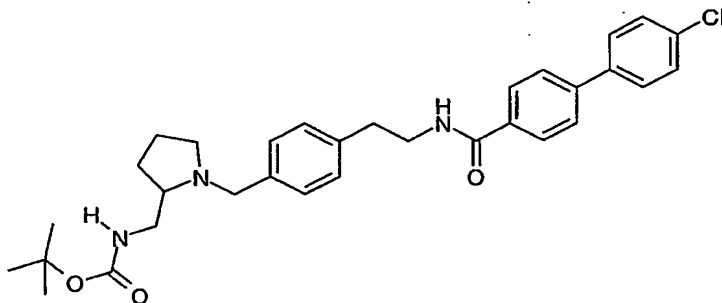


220/334

- Zu einer Lösung von 60 mg (0.14 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(3-amino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid in 5 mL Acetonitril werden 0.12 mL 37% wässrige Formaldehyd-Lösung, 28 mg (0.45 mmol) NaBH₃CN und ein
- 5 Tropfen Eisessig zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt und dann mit verdünnter NaOH-Lösung und EtOAc versetzt. Die Phasen werden getrennt, die organische über MgSO₄ getrocknet und anschliessend vom Trocken- und Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt.
- 10 Ausbeute: 10 mg (15,7 % d. Theorie)
C₂₈H₃₂ClN₃O (M= 462,04)
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 462/464 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 462/464
Retentionszeit HPLC: 5.16 min (Methode A)

15 **Beispiel 2.90:**

[1-(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

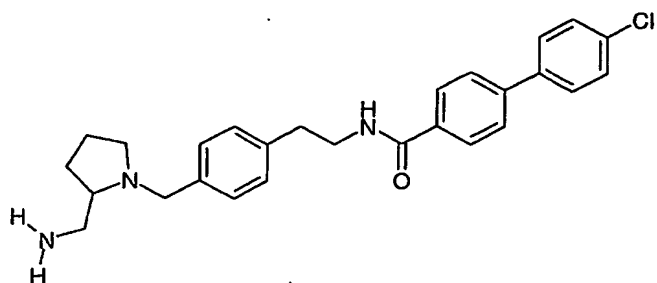


- 20 Hergestellt analog Beispiel 2.76 aus 230 mg (0.54 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-brommethyl-phenyl)-ethyl]-amid und 116 mg (1.10 mmol) Pyrrolidin-2-ylmethyl-carbaminsäure-tert-butylester.
Ausbeute: 230 mg (78,3 % d. Theorie)
C₃₂H₃₈ClN₃O₃ (M= 548,13)
- 25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 548/550 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 548/550
R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 95:5:0.5).

Beispiel 2.91:

221/334

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(2-aminomethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid



- 5 Hergestellt analog Beispiel 2.88 aus 230 mg (0.42 mmol) [1-(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

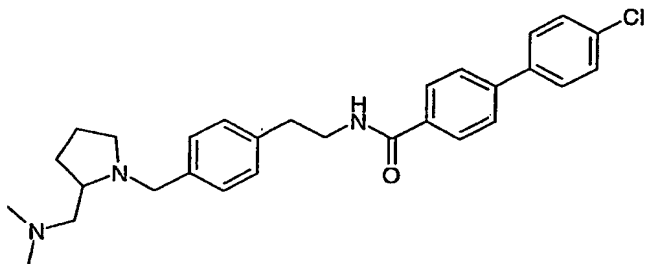
Ausbeute: 188 mg (100 % d. Theorie)

$C_{27}H_{30}ClN_3O$ (M= 448,01)

- 10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 448/450 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 448/450
R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.92:

- 15 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(2-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid



- Hergestellt analog Beispiel 2.89 aus 40 mg (0.09 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(2-aminomethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid, 0.08
20 mL 37% wässriger Formaldehyd-Lösung und 19 mg (0.30 mmol) NaBH₃CN .

Ausbeute: 10 mg (23,6 % d. Theorie)

$C_{29}H_{34}ClN_3O$ (M= 476,07)

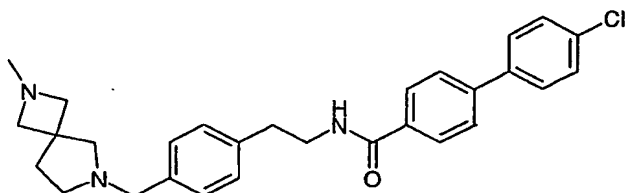
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 476/478 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 476/478

222/334

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.93:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(2-methyl-2,6-diaza-spiro[3.4]oct-6-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid



Hergestellt analog Beispiel 2.76 aus 250 mg (0.58 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-brommethyl-phenyl)-ethyl]-amid, 97 mg K₂CO₃ und 81 mg (0.64 mmol) 2-Methyl-2,6-diaza-spiro[3.4]octan; das Produkt wird mittels HPLC gereinigt.

Ausbeute: 20 mg (7,2 % d. Theorie)

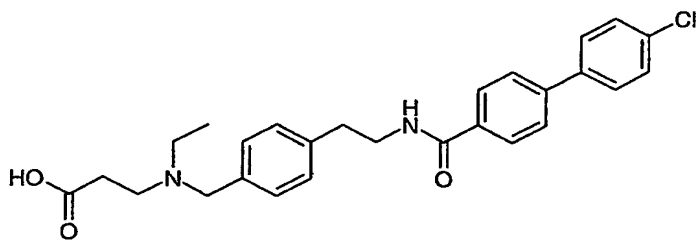
C₂₉H₃₂ClN₃O (M= 474,05)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 474/476 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 474/476

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.94:

3-[(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl)-ethyl-amino]-propionsäure



Eine Suspension von 257 mg (0.6 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-brommethyl-phenyl)-ethyl]-amid, 166 mg (1.2 mmol) K₂CO₃ und 138 mg 3-Ethylamino-propionsäure (0.9 mmol, eingesetzt als Hydrochlorid) in 20 mL Acetonitril wird 3 Tage bei RT gerührt. Man fügt 5 mL DMF zu und erwärmt auf

223/334

50°C für 3 h. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand mittels HPLC gereinigt.

Ausbeute: 50 mg (17,9 % d. Theorie)

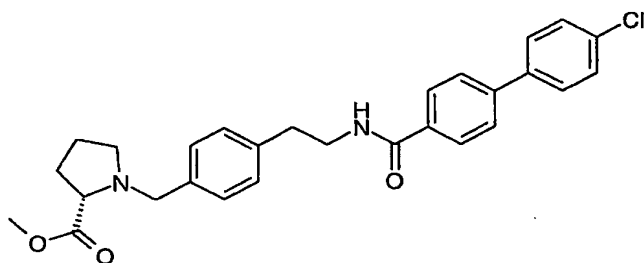
$C_{27}H_{29}ClN_2O_3$ (M= 465,0)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 465/467 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 465/467

Retentionszeit HPLC: 5.85 min (Methode A)

Beispiel 2.95:

(S)-1-(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester
10



2.95a. 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzoesäureethylester

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 10.0 g (42.98 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure und 9.87 g (42.98 mmol) 4-(2-Amino-ethyl)-benzoesäureethyl ester.
15

Ausbeute: 10,64 g (60,7 % d. Theorie)

$C_{24}H_{22}ClNO_3$ (M= 407,90)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 408/410 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 408/410

20 R_f -Wert: 0.87 (Kieselgel, CH_2Cl_2 /MeOH 95:5).

2.95b. 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzoesäure

Zu einer Lösung von 10.64 g (26.08 mmol) 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzoesäureethylester in 100 mL EtOH werden 14 mL 2 M NaOH-Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht auf 60°C erwärmt. Dann werden erneut 30 mL NaOH-Lösung zugegeben und weitere 3 h diese Temperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wird mit 1M-HCl-Lösung auf pH 6-7 gebracht, das ausgefallene Produkt abfiltriert und im Vakuum getrocknet.
25

224/334

Ausbeute: 7,65 g (77,2 % d. Theorie)

$C_{22}H_{18}ClNO_3$ (M= 379,85)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 380/382 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 380/382

Retentionszeit HPLC: 8.1 min (Methode A)

5

2.95c. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 7.2 g (18.97 mmol) 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzoesäure in 150 mL trockenem THF werden 3.24 g (20 mmol) CDI gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h auf 50°C erwärmt. Diese Lösung

10 wird zu einer Suspension von 1.44 g (38 mmol) NaBH₄ in 5 mL Wasser gegeben und für eine weitere Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1M HCl-Lösung auf pH 6-7 gebracht und erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit NaHCO₃-Lösung und mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand

15 chromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 9:1). Da im Produkt noch Edukt vorhanden ist, wird die oben beschriebene Prozedur mit 50% der eingesetzten Reagentien wiederholt.

Ausbeute: 2,85 g (41,0 % d. Theorie)

$C_{22}H_{20}ClNO_2$ (M= 365,86)

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 366/368 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 366/368

Retentionszeit HPLC: 8.0 min (Methode A)

2.95d. Methansulfonsäure 4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl ester

25 Zu einer Lösung von 1.0 g (2.73 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-amid in 100 mL trockenem THF werden 1.25 mL (9 mmol) Triethylamin gegeben und auf -20°C gekühlt. Dann werden 0.64 mL (8.2 mmol) Methansulfonsäurechlorid tropfenweise zugegeben und weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Man gibt 5% NaHCO₃-Lösung zu und extrahiert

30 erschöpfend mit EtOAc. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Trocken- und Lösungsmittel entfernt und der Rückstand bei 30°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,21 g (99,7 % d. Theorie)

225/334

 $C_{23}H_{22}ClNO_4S$ (M= 443,95)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 444/446 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 444/446

Retentionszeit HPLC: 8.8 min (Methode A)

- 5 2.95e. (S)-1-(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester

Unter N₂ Atmosphäre wird eine Lösung von 50 mg (0.3 mmol) (2S)-Pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (eingesetzt als Hydrochlorid) und 0.7 mL (0.5 mmol)

- Triethylamin in 4 mL DMF für 20 min bei RT gerührt. Dann werden 111 mg (0.25
10 mmol) Methansulfonsäure 4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzylester zugegeben und 2 h auf 60°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 4 mg (3,4 % d. Theorie)

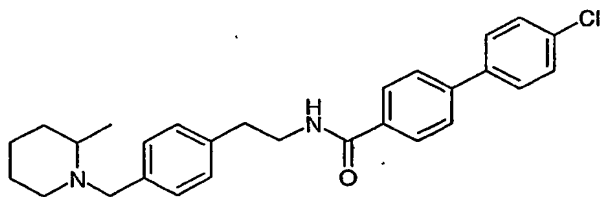
 $C_{28}H_{29}ClN_2O_3$ (M= 477,01)

- 15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 477/479 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 477/479

Retentionszeit HPLC: 6.51 min (Methode A)

Beispiel 2.96:

- 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(2-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
20 ethyl}-amid



Hergestellt analog Beispiel 2.95e aus 111 mg (0.42 mmol) Methanesulfonsäure 4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl ester und 35 µL (0.3 mmol)

- 25 2-Methylpiperidin ohne Verwendung von Triethylamin.

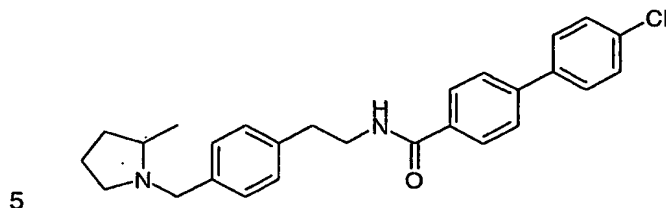
Ausbeute: 7 mg (6,3 % d. Theorie)

 $C_{28}H_{31}ClN_2O$ (M= 447,03)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

Retentionszeit HPLC: 6.4 min (Methode A)

Beispiel 2.97:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid



Hergestellt analog Beispiel 2.95e aus 111 mg (0.42 mmol) Methansulfonsäure 4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzylester und 32 μ L (0.3 mmol) 2-Methyl- pyrrolidin ohne Verwendung von Triethylamin.

10 Ausbeute: 2 mg (1,8 % d. Theorie)

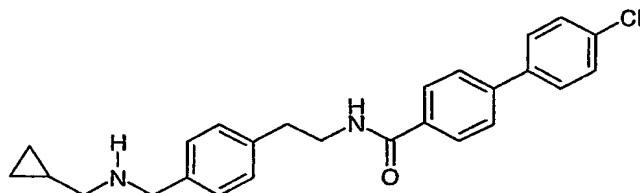
$C_{27}H_{29}ClN_2O$ (M= 433,0)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435

Retentionszeit HPLC: 6.3 min (Methode A)

15 **Beispiel 2.98:**

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure (2-{4-[(cyclopropylmethyl-amino)-methyl]-phenyl}-ethyl)-amid



20 Hergestellt analog Beispiel 2.95e aus 111 mg (0.42 mmol) Methansulfonsäure 4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzylester und 26 μ L (0.3 mmol) Cyclopropylmethylamin ohne Verwendung von Triethylamin.

Ausbeute: 4 mg (3,8 % d. Theorie)

$C_{26}H_{27}ClN_2O$ (M= 418,97)

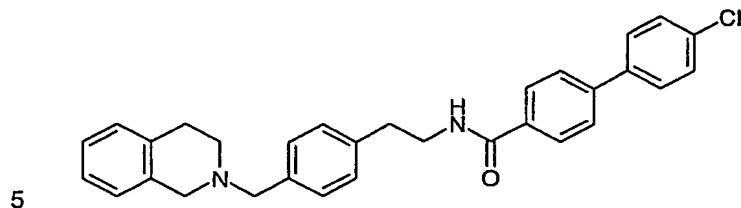
25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 418/420 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 418/420

Retentionszeit HPLC: 6.4 min (Methode A)

227/334

Beispiel 2.99:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid



Hergestellt analog Beispiel 2.95e aus 111 mg (0.42 mmol) Methansulfonsäure 4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzylester und 40 mg (0.3 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin ohne Verwendung von Triethylamin.

10 Ausbeute: 21 mg (17,5 % d. Theorie)

$C_{26}H_{27}ClN_2O$ (M= 481,04)

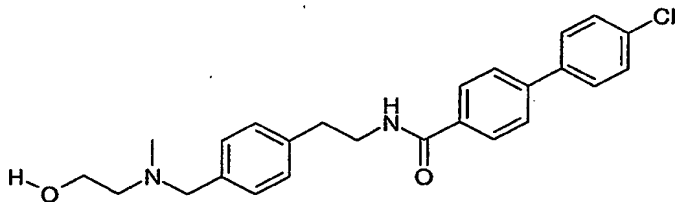
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 481/483

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 481/483

Retentionszeit HPLC: 6.8 min (Methode A)

15 **Beispiel 2.100:**

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-methyl)-phenyl]-ethyl}-amid



Hergestellt analog Beispiel 2.95e aus 111 mg (0.42 mmol) Methansulfonsäure 4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzylester und 24 μ L (0.3 mmol) 2-Methylamino-ethanol ohne Verwendung von Triethylamin.

20 Ausbeute: 13 mg (12,3 % d. Theorie)

$C_{25}H_{27}ClN_2O_2$ (M= 422,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 423/425

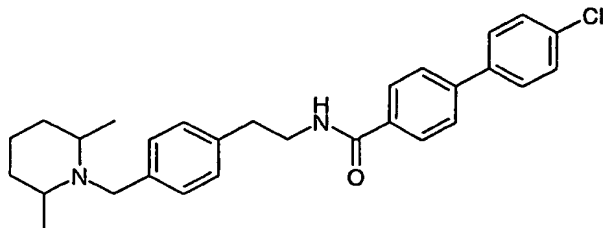
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 423/425

25 Retentionszeit HPLC: 5.8 min (Methode A)

228/334

Beispiel 2.101:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(2,6-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid



- 5 Hergestellt analog Beispiel 2.95e aus 111 mg (0.42 mmol) Methansulfonsäure 4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzylester und 41 μ L (0.3 mmol) 2,6-Dimethylpiperidin ohne Verwendung von Triethylamin.

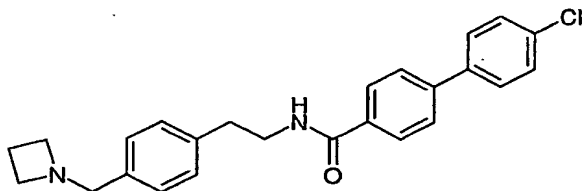
Ausbeute: 8 mg (6,9 % d. Theorie)

$C_{29}H_{33}ClN_2O$ (M= 461,05)

- 10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463
Retentionszeit HPLC: 6.6 min (Methode A)

Beispiel 2.102:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-azetidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



- 15 Hergestellt analog Beispiel 2.95e aus 111 mg (0.42 mmol) Methansulfonsäure 4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzylester und 20 μ L (0.3 mmol) Azetidin ohne Verwendung von Triethylamin.

Ausbeute: 3 mg (3,0 % d. Theorie)

- 20 $C_{25}H_{25}ClN_2O$ (M= 404,94)

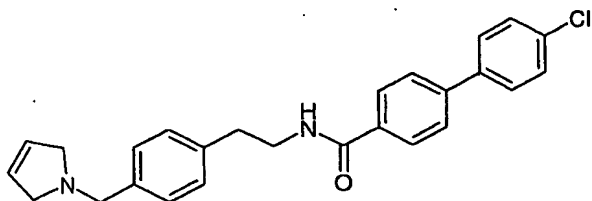
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 405/407 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 405/407

Retentionszeit HPLC: 5.9 min (Methode A)

Beispiel 2.103:

- 25 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

229/334



Hergestellt analog Beispiel 2.95e aus 50 mg (0.11 mmol) Methansulfonsäure 4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzylester und 11 μ L (0.14 mmol) 2,5-Dihydro-1H-pyrrol ohne Verwendung von Triethylamin.

5 Ausbeute: 18 mg (38,2 % d. Theorie)

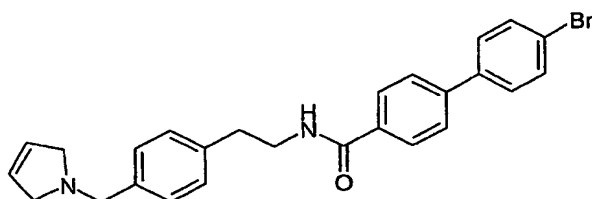
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M= 416,95)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419

Retentionszeit HPLC: 6.2 min (Methode A)

10 **Beispiel 2.104:**

4'-Brom-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid



15 2.104a. 4'-Brom-biphenyl-4-carbonsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 2.46b aus 1.22 mL (7.47 mmol) 4-Brom-benzoesäureethyl-ester und 1.8 g (8.96 mmol) 4-Bromphenyl-boronsäure, wobei für 72 h unter Rückfluss erhitzt wird. Das Produkt wird aus Acetonitril kristallisiert.
Ausbeute: 293 mg (12,8 % d. Theorie)

20 $C_{15}H_{13}BrO_2$ (M= 305,17)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 304/306 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 304/306

R_f-Wert: 0.9 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 6:4).

2.104b. 4'-Brom-biphenyl-4-carbonsäure

25 Zu einer Lösung von 270 mg (0.89 mmol) 4'-Brom-biphenyl-4-carbonsäureethylester in 10 mL EtOH werden 1.24 mL 2M NaOH-Lösung

230/334

gegeben und das Reaktionsgemisch für 2 h bei RT gerührt. Mit 1 M HCl wird der pH-Wert auf 6-7 eingestellt, das ausgefallene Produkt abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 205 mg (83,6 % d. Theorie)

$C_{13}H_9BrO_2$ (M= 277,12)

5 ber.: Molpeak (M-H)⁻: 275/277 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 275/277

Retentionszeit HPLC: 8.5 min (Methode A)

2.104c. [4-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-methanol

Zu 5.8 g (39.41 mmol) (4-Hydroxymethyl-phenyl)-acetonitril (siehe Beispiel 1.1e.)

10 in 116 mL methanolischer NH_3 -Lösung werden 580 mg Raney Nickel gegeben und das Reaktionsgemisch bei 50 psi H_2 hydriert. Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ NH_3 7:3:0.3)

Ausbeute: 3.9 g (65,4 % d. Theorie)

15 $C_9H_{13}NO$ (M= 151,21)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 152 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 152

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ NH_3 8:2:0.2).

2.104d. [2-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

20 Zu einer Lösung von 2.5 g (16.53 mmol) [4-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-methanol in 50 mL CH_2Cl_2 werden bei RT 17.36 mL einer 1M von BOC-Anhydrid in CH_2Cl_2 zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Man fügt 100 mL $KHSO_4$ -Lösung zu, trennt die organische Phase ab, wäscht diese mit verdünnter $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser und trocknet über $MgSO_4$. Nach

25 Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 4.06 g (97,7 % d. Theorie)

$C_{14}H_{21}NO_3$ (M= 251,33)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 252 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 252

Retentionszeit HPLC: 6.4 min (Methode A)

30

2.104e. [2-(4-Chlormethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

Zu einer Lösung von 2.6 g (10.35 mmol) [2-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester in 50 mL CH_2Cl_2 wird 1 mL Pyridin gegeben, auf 0°C

231/334

gekühlt und 1.03 mL (12.41 mmol) Thionylchlorid zugefügt. Man hält 1 h bei 0°C und lässt anschliessend auf RT erwärmen. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser, verdünnter KHSO₄-Lösung und erneut mit Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und über Aktivkohle filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt als Öl, welches ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

Ausbeute: 1.8 g (64,5 % d. Theorie)

C₁₄H₂₀ClNO₂ (M= 269,77)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 268/270 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 268/270

R_f-Wert: 0.62 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 7:3).

10

2.104f. {2-[4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-carbaminsäure-tert-butyl-ester

Zu einer Lösung von 1.4 g (5.19 mmol) [2-(4-Chlormethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester in 50 mL Acetonitril werden 2.37 g (17.13 mmol)

15 K₂CO₃ und 0.8 mL (10.38 mmol) 2,5-Dihydro-1H-pyrrol gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit CH₂Cl₂ verdünnt, mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 1.46 g (93,0 % d. Theorie)

20 C₁₈H₂₆N₂O₂ (M= 302,42)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 303 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 303

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 7:3).

2.104g. 2-[4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethylamin

25 Zu einer Lösung von 1.21 g (4 mmol) {2-[4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-carbaminsäure-tert-butylester in 50 mL CH₂Cl₂ werden 5 mL

Trifluoressigsäure gegeben und 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Wasser und CH₂Cl₂ versetzt und mit K₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit

30 Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 0.35 g (43,3 % d. Theorie)

C₁₃H₁₈N₂ (M= 202,30)

232/334

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 203 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 203R_F-Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

2.104h. 4'-Brom-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-
5 phenyl]-ethyl}-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 139 mg (0.50 mmol) 4'-
Brom-biphenyl-4-carbonsäure und 101 mg (0.50 mmol) 2-[4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-
ylmethyl)-phenyl]-ethylamin.

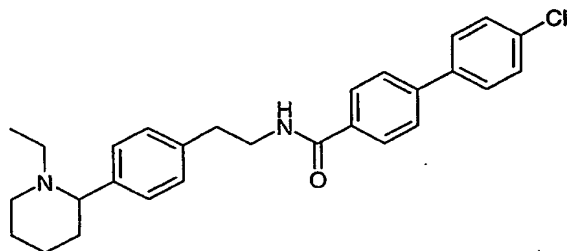
Ausbeute: 21 mg (9,1 % d. Theorie)

10 C₂₆H₂₅BrN₂O (M= 461,41)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463

Retentionszeit HPLC: 6.46 min (Methode A)

Beispiel 2.105:

15 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(1-ethyl-piperidin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-amid



2.105a. (4-Pyridin-2-yl-phenyl)-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 2.46b aus 0.52 mL (5.40 mmol) 2-Brom-pyridin und 1.0
g (5.96 mmol) 4-Cyanmethylphenyl-boronsäure. Nach Entfernen des Trocken-und
20 Lösungsmittels wird der Rückstand mit Diisopropylether verrieben und an der Luft
getrocknet.

Ausbeute: 0.76 g (72,5 % d. Theorie)

C₁₃H₁₀N₂ (M= 194,24)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 195 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 195

25 Retentionszeit HPLC: 3.56 min (Methode B)

2.105b. 2-(4-Cyanmethyl-phenyl)-1-ethyl-pyridinium iodid

233/334

Zu einer Lösung von 760 mg (3.91 mmol) (4-Pyridin-2-yl-phenyl)-acetonitril in 5 mL DMF werden 0.38 mL (4.7 mmol) Ethyliodid gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird die Lösung für 20 min bei 120°C in der Mikrowelle behandelt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingeeengt, der
5 Rückstand mit Wasser versetzt und mit EtOAc extrahiert. Die wässrige Phase wird eingeeengt, der Rückstand mit THF verrieben und die Suspension auf 0°C gekühlt. Das Produkt wird abgesaugt und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 800 mg (58,4 % d. Theorie)

$C_{15}H_{15}IN_2$ (M= 350,21)

10 ber.: Molpeak (M)⁺: 223 gef.: Molpeak (M)⁺: 223

Retentionszeit HPLC: 1.76 min (Methode A)

2.105c. 2-[4-(1-Ethyl-piperidin-2-yl)-phenyl]-ethylamin

Zu einer Lösung von 800 mg (2.28 mmol) 2-(4-Cyanomethyl-phenyl)-1-ethyl-pyridinium iodid in 10 mL methanolischer NH_3 werden 100 mg Raney-Nickel
15 gegeben und das Reaktionsgemisch bei 20 psi und RT 24 h im Autoklaven hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, die Reaktionslösung mit 100 mg PtO_2 versetzt und erneut bei RT und 20 psi 30 h hydriert. Nach Entfernen des Katalysators erhält man das Produkt (als Hydroiodid), welches ohne Reinigung
20 weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 700 mg (85,1 % d. Theorie)

$C_{15}H_{24}IN_2$ (M= 360,28)

ber.: Molpeak (M)⁺: 233 gef.: Molpeak (M)⁺: 233

Retentionszeit HPLC: 0.93 min (isokratisch Wasser:Acetonitril:Ameisensäure
25 95:5:0.01 über 8 min).

2.105d. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(1-ethyl-piperidin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 480 mg (1.33 mmol) 2-[4-(1-Ethyl-piperidin-2-yl)-phenyl]-ethylamin (eingesetzt als Hydroiodid) und 310 mg
30 (1.33 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 20 mg (3,4 % d. Theorie)

$C_{28}H_{31}ClN_2O$ (M= 447,03)

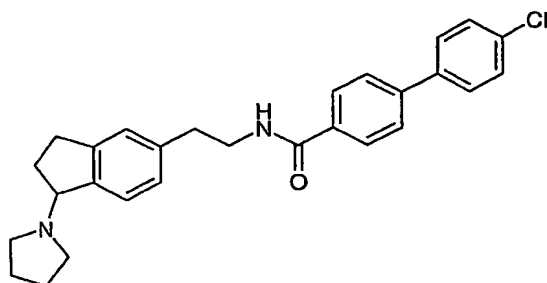
234/334

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

Retentionszeit HPLC: 6.68 min (Methode A)

Beispiel 2.106:

- 5 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(1-pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-ethyl]-amid

**2.106a. (E)-3-(1-Oxo-indan-5-yl)-acrylsäureethylester**

- Zu einer Lösung von 4.64 g (21.99 mmol) 5-Brom-indan-1-on in 110 mL
10 Triethylamin werden unter N₂ 5.96 mL (55 mmol) Acrylsäureethylester, 275 mg
(1.21 mmol) Pd(OAc)₂ und 704 mg (2.31 mmol) Tri-o-tolylphosfin gegeben und
das Reaktionsgemisch für 4 h auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird
abdestilliert, der Rückstand mit 150 mL EtOAc und 100 mL Eiswasser versetzt, mit
konz. HCl angesäuert, die organische Phase mit 100 mL Wasser gewaschen und
15 über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird
der Rückstand chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EtOAc 9:1 nach
8:2)

Ausbeute: 4.0 g (79,0 % d. Theorie)

Schmelzpunkt : 100-102°C

20

2.106b. (E)-3-(1-Oxo-indan-5-yl)-acrylsäure

- Zu einer Lösung von 4.0 g (17.0 mmol) (E)-3-(1-Oxo-indan-5-yl)-
acrylsäureethylester in 50 mL MeOH werden 10 mL 2 N NaOH gegeben und das
Reaktionsgemisch für 30 min unter Rückfluss erhitzt. Dann wird mit 11 mL 2 N
25 HCl-Lösung versetzt, MeOH abdestilliert, die Kristalle abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3.0 g (87,3 % d. Theorie)

Schmelzpunkt : 240-244°C

235/334

2.106c. 3-(1-Oxo-indan-5-yl)-propionsäure

Zu einer Lösung von 1.6 g (7.91 mmol) (E)-3-(1-Oxo-indan-5-yl)-acrylsäure in 50 mL MeOH werden 150 mg 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT und 3 bar H₂ bis zur theoretischen Aufnahme an H₂ im Parr-Autoklaven geschüttelt. Man versetzt mit 10 mL 1 N NaOH und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird mit verdünnter HCl sauer gestellt, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit tert.-Butylmethylether verrieben, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 500 mg (31,0 % d. Theorie)

C₁₂H₁₂O₃ (M= 204,23)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 203 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 203

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

2.106d. [2-(1-Oxo-indan-5-yl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

Unter Argon-Atmosphäre werden 1.6 g (7.83 mmol) 3-(1-Oxo-indan-5-yl)-propionsäure in 25 ml tert. Butanol und 2.5 mL Triethylamin vorgelegt. Zu dieser Lösung werden 2.22 mL (10.0 mmol) Azido-phosphorsäure-diphenylester zugegeben und 3 h auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 750 mg (34,8 % d. Theorie)

C₁₆H₂₁NO₃ (M= 275,35)

ber.: Molpeak (M)⁺: 275 gef.: Molpeak (M)⁺: 275

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 95:5).

25

2.106e. [2-(1-Hydroxy-indan-5-yl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

Zu einer Lösung von 700 mg (2.54 mmol) [2-(1-Oxo-indan-5-yl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester in 70 mL MeOH werden portionenweise 700 mg (18.5 mmol) NaBH₄ zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird vorsichtig mit 10% KHSO₄-Lösung versetzt, mit Wasser verdünnt und erschöpfend mit tert.-Butylmethyl-ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen

30

236/334

des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 350 mg (49,7 % d. Theorie)

$C_{16}H_{23}NO_3$ (M= 277,37)

5 ber.: Molpeak (M)⁺: 277 gef.: Molpeak (M)⁺: 277

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 6:4).

2.106f. [2-(1-Pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

10 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 350 mg (1.26 mmol) [2-(1-Hydroxy-indan-5-yl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester in 7.5 mL CH_2Cl_2 werden 109 μ L (1.5 mmol) Thionylchlorid (gelöst in wenig CH_2Cl_2) langsam zugetropft. Man rührt weitere 30 min bei 10°C, versetzt die Reaktionslösung mit eiskalter $NaHCO_3$ -Lösung, trennt die organische Phase ab, wäscht diese mit kaltem Wasser und trocknet über $MgSO_4$. Nach Entfernen des Trockenmittels wird das Filtrat auf 0°C
15 gekühlt, 417 μ L (5.0 mmol) Pyrrolidin werden zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 120 mg (28,8 % d. Theorie)

$C_{20}H_{30}N_2O_2$ (M= 330,47)

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 331 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 331

Retentionszeit HPLC: 5.6 min (Methode A)

2.106g. 2-(1-Pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-ethylamin

25 Zu einer Lösung von 100 mg (0.3 mmol) [2-(1-Pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester in 10 mL CH_2Cl_2 werden unter leichter Kühlung 100 μ L Trifluoressigsäure zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird mit weiteren 500 μ L Trifluoressigsäure unter Kühlung versetzt und 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und das Produkt (als Bis-trifluoracetat) ohne Reinigung weiter umgesetzt.

30 Ausbeute: 100 mg (72,7 % d. Theorie)

$C_{19}H_{24}F_6N_2O_4$ (M= 458,51)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 231 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 231

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_3 9:1:0.1).

237/334

2.106h. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(1-pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 100 mg (0.29 mmol) 2-(1-Pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-ethylamin (eingesetzt als Bis-trifluoracetat) und 70 mg

Ausbeute: 40 mg (30,0 % d. Theorie)

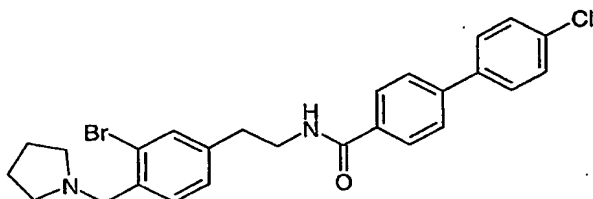
$C_{28}H_{29}ClN_2O$ (M= 445,01)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447

10 Retentionszeit HPLC: 6.65 min (Methode A)

Beispiel 2.107:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(3-brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.107a. 2-Brom-4-cyanmethyl-benzoesäuremethylester

Zu einer Lösung von 24.51 g (0.5 mol) NaCN in 40 mL Wasser wird eine Lösung von 98.55 g (0.32 mol) 2-Brom-4-brommethyl-benzoesäuremethylester in 60 mL

20 EtOH zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 h unter Rückfluss erhitzt. Man versetzt mit 1 L

tert.-Butylmethylether und 500 mL Wasser, trennt die organische Phase ab, wäscht diese mehrmals mit Wasser und trocknet über $MgSO_4$. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel

25 chromatographisch gereinigt (Petrolether /EtOAc 8:2).

Ausbeute: 15.0 g (16,6 % d. Theorie)

$C_{10}H_8BrNO_2$ (M= 254,09)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 252/254

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 252/254

238/334

2.107b. 2-Brom-4-cyanmethyl-benzoesäure

Zu einer Lösung von 7.9 g (31.0 mmol) 2-Brom-4-cyanmethyl-benzoesäuremethylester in 100 mL EtOH werden 35 mL 1M NaOH-Lösung gegeben, das Reaktionsgemisch für 1 h unter Rückfluss erhitzt und anschliessend
5 über Nacht bei RT gerührt. Man versetzt mit Eiswasser und säuert mit verdünnter KHSO_4 -Lösung an. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 6.2 g (83,3 % d. Theorie)

 $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrNO}_2$ (M= 240,06)10 ber.: Molpeak (M-H)⁻: 238/240 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 238/240

Retentionszeit HPLC: 3.99 min (Methode B)

2.107c. (3-Brom-4-hydroxymethyl-phenyl)-acetonitril

Zu einer Lösung von 2.4 g (10 mmol) 2-Brom-4-cyanmethyl-benzoesäure in 50 mL
15 THF werden 1.78 g (11 mmol) CDI zugegeben und bis zum Ende der Gasentwicklung im Wasserbad erwärmt. Anschliessend wird diese zu einer Lösung von 0.76 g (20 mmol) NaBH_4 in 50 mL Wasser hinzugefügt, wobei die Temperatur 30°C nicht überschreiten sollte. Man rührt weitere 2 h bei RT, säuert das Reaktionsgemisch vorsichtig mit verdünnter KHSO_4 -Lösung an, extrahiert
20 erschöpfend mit tert.-Butylmethylether, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über MgSO_4 . Man filtriert über Aktivkohle und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

Ausbeute: 2.2 g (97,3 % d. Theorie)

 $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrNO}$ (M= 226,07)25 ber.: Molpeak (M-H)⁻: 224/226 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 224/226 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).

2.107d. (3-Brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

Zu einer Lösung von 1.9 g (8.4 mmol) (3-Brom-4-hydroxymethyl-phenyl)-acetonitril
30 in 50 mL CH_2Cl_2 werden 1.25 mL (9 mmol) Triethylamin gegeben, auf 0°C gekühlt und eine Lösung von 0.66 mL (8.5 mmol) Methansulfonsäurechlorid in 10 mL CH_2Cl_2 zugetropft. Man rührt 1 h bei 0°C und tropft dann unter Eiskühlung eine Lösung von 1.4 mL (17 mmol) Pyrrolidin in 10 mL CH_2Cl_2 zu. Das

239/334

Reaktionsgemisch wird über Nacht auf RT erwärmt, mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt, diese zweimal mit Wasser gewaschen, über Aktivkohle filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird zweimal mit Toluol koevaporiert und das erhaltene Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

5 Ausbeute: 2.25 g (95,9 % d. Theorie)

$C_{13}H_{15}BrN_2$ (M= 279,18)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 279/281 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 279/281

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

10 2.107e. 2-(3-Brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

Zu einer Lösung von 225 mg (0.81 mmol) (3-Brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril in 5 mL methanolischer NH₃ und 5 mL EtOAc werden 20 mg Raney-Nickel gegeben und 1 h bei RT und 5 psi H₂ im Parr-Autoklaven geschüttelt. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt und das

15 Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 225 mg (98,1 % d. Theorie)

$C_{13}H_{19}BrN_2$ (M= 283,21)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 283/285 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 283/285

R_F-Wert: 0.08 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

20

2.107f. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(3-brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid Hydrochlorid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 220 mg (0.78 mmol) 2-(3-Brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 186 mg (0.8 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand in Isopropanol/ tert.-Butylmethylether aufgenommen, mit etherischer HCl versetzt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird erneut in 20 mL Isopropanol aufgenommen, verrieben, abgesaugt, mit wenig Isopropanol nachgewaschen und bei 50°C getrocknet.

30 Ausbeute: 165 mg (39,6 % d. Theorie)

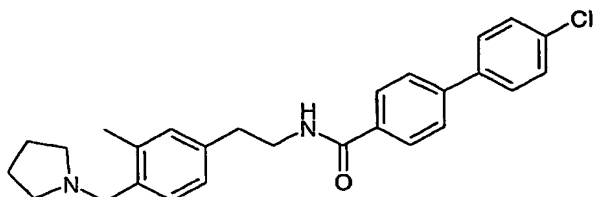
$C_{26}H_{27}BrCl_2N_2O$ (M= 534,33)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 497/499/501 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 497/499/501

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.108:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(3-methyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



5

Zu einer Suspension von 150 mg (0.28 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(3-brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid Hydrochlorid in 5 mL Dioxan werden 17.3 mg (0.28 mmol) Methylboronsäure, 2.5 mL 2M Na₂CO₃-Lösung und 32 mg (0.03mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 5 h unter Rückfluss erhitzt. Die heisse Suspension wird über einen Glasfaserfilter abgesaugt, das Filtrat mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 8:2).

10

15 Ausbeute: 20 mg (16,4 % d. Theorie)

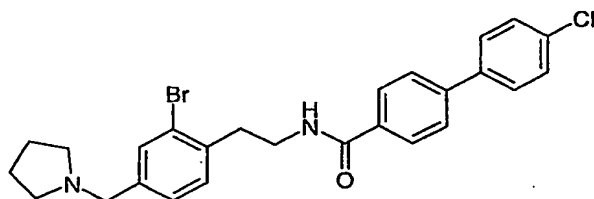
C₂₇H₂₉ClN₂O (M= 433,0)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435

Retentionszeit HPLC: 6.47 min (Methode A)

20 **Beispiel 2.109:**

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



25 2.109a. 4-(2-Amino-ethyl)-3-nitro-benzoesäureethylester

Zu einer auf -5°C gekühlten Lösung von 12.0 g (52 mmol) 4-(2-Amino-ethyl)-benzoesäureethylester in 80 mL konz. H₂SO₄ werden portionenweise 5.78 g (57

mmol) KNO_3 zugegeben und 1 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Die Reaktionslösung wird langsam auf Eiswasser getropft (die Temperatur sollte 0°C nicht überschreiten) und 1 h nachgerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei 50°C getrocknet.

5 Ausbeute: 8.2 g (66,2 % d. Theorie)

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (M= 238,25)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 239 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 239

Retentionszeit HPLC: 3.64 min (Methode A)

10 2.109b. 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-3-nitro-benzoesäureethyl ester

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 8.2 g (34 mmol) 4-(2-Amino-ethyl)-3-nitro-benzoesäureethylester und 7.91 g (34 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

15 Ausbeute: 7.7 g (50,0 % d. Theorie)

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_5$ (M= 452,90)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 452/454 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 452/454

Retentionszeit HPLC: 6.14 min (Methode B)

20 2.109c. 3-Amino-4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzoesäureethyl-ester

Zu einer Lösung von 7.7 g (17 mmol) 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-3-nitro-benzoesäureethylester in 200 mL EtOAc werden 0.5 g Raney Nickel gegeben und die Reaktionsmischung im Autoklaven über Nacht bei RT und 10 psi

25 H_2 geschüttelt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden 50 mL THF zugesetzt und weitere 2 h geschüttelt. Der Katalysator wird abgesaugt, gut mit THF nachgewaschen, die Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit EtOAc verrieben, erneut abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 5.0 g (69,5 % d. Theorie)

30 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (M= 422,92)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 423/425 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 423/425

Retentionszeit HPLC: 5.71 min (Methode B)

2.109d. 3-Brom-4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzoesäureethyl-ester

Zu einer Lösung von 5.0 g (7.69 mmol) 3-Amino-4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzoesäureethylester in 20 mL Wasser werden 20 mL
5 48% HBr zugegeben und auf 0°C gekühlt. Anschliessend tropft man eine Lösung von 0.9 g (13 mmol) NaNO₂ in 5.2 mL Wasser so zu, dass die Temperatur 5°C nicht überschreitet und rührt 10 min bei 0°C nach. Dann wird eine Lösung von 1.87 g (13 mmol) CuBr in 6.65 mL 48% HBr zügig bei dieser Temperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend für 1 h auf 60°C erwärmt.
10 Man gibt Wasser zu und extrahiert erschöpfend mit EtOAc. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Petrolether/EtOAc 6:4).

Ausbeute: 1.3 g (34,7 % d. Theorie)

15 C₂₄H₂₁BrClNO₃ (M= 486,80)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 486/488/490 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 486/488/490

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 6:4).

2.109e. 3-Brom-4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzoesäure

20 Zu einer Suspension von 1.3 g (2.67 mmol) 3-Brom-4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzoesäureethylester in 20 mL EtOH und 5 mL THF werden 6 mL 1N NaOH-Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engt im Vakuum ein, versetzt den Rückstand mit Wasser und neutralisiert mit 1 N HCl, wobei das Produkt ausfällt. Man rührt eine
25 weitere Stunde unter Eiskühlung, saugt ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet das Produkt bei 50°C.

Ausbeute: 1.2 g (97,9 % d. Theorie)

C₂₂H₁₇BrClNO₃ (M= 458,74)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 456/458/460 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 456/458/460

30 Retentionszeit HPLC: 5.51 min (Methode B)

2.109f. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-brom-4-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-amid

243/334

Zu einer Lösung von 1.2 g (2.62 mmol) 3-Brom-4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzoesäure in 10 mL DMF werden 0.64 g (3.92 mmol) CDI gegeben und bis zum Ende der Gasentwicklung auf 50°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird zu einer Lösung von 0.3 g (7.85 mmol) NaBH₄ in 10 mL Wasser gegeben, 1 h bei RT nachgerührt, mit verdünnter KHSO₄-Lösung sauer gestellt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die organische Phase wird mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

10 Ausbeute: 0.87 g (74,8 % d. Theorie)

C₂₂H₁₉BrClNO₂ (M= 444,76)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 444/446/448 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 444/446/448

Retentionszeit HPLC: 8.07 min (Methode A)

15 2.109g. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-brom-4-chlormethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 0.87 g (1.96 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-brom-4-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-amid in 20 mL CH₂Cl₂ werden 0.24 mL (2.93 mmol) Pyridin zugegeben und auf 0°C gekühlt. Man gibt 0.21 mL (2.93 mmol) Thionylchlorid zu, rührt 1 h bei dieser Temperatur nach und lässt anschliessend auf RT erwärmen. Man fügt Wasser hinzu, filtriert über Celite, extrahiert die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ und trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

25 Ausbeute: 0.66 g (72,8 % d. Theorie)

C₂₂H₁₈BrCl₂NO (M= 463,21)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 462/464/466 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 462/464/466

Retentionszeit HPLC: 6.37 min (Methode B)

30 2.109h. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 0.66 g (1.43 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-brom-4-chlormethyl-phenyl)-ethyl]-amid in 20 mL Acetonitril und 6 mL DMF

244/334

werden 0.59 g (4.28 mmol) K_2CO_3 und 0.24 mL (2.85 mmol) Pyrrolidin zugegeben und 5 h bei RT gerührt. Man versetzt mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die organische Phase mehrmals mit Wasser und trocknet über $MgSO_4$. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1).

Ausbeute: 0.2 g (28,2 % d. Theorie)

$C_{26}H_{26}BrClN_2O$ (M= 497,87)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 497/499/501

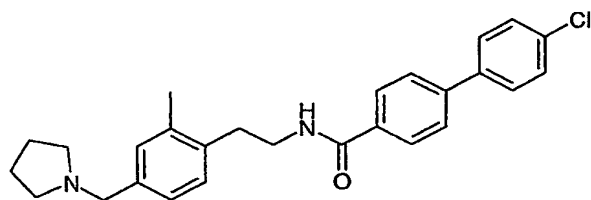
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 497/499/501

Retentionszeit HPLC: 4.39 min (Methode B)

Beispiel 2.110:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure
ethyl]-amid

[2-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-



Hergestellt analog Beispiel 2.108 aus 200 mg (0.40 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid und 27.3 mg (0.44 mmol) Methylboronsäure, wobei nur 2 h unter Rückfluss erhitzt und das Produkt via HPLC gereinigt wird.

Ausbeute: 62 mg (35,6 % d. Theorie)

$C_{27}H_{29}ClN_2O$ (M= 433,0)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435

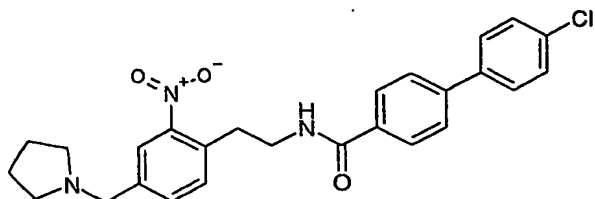
Retentionszeit HPLC: 6.15 min (Methode A)

Beispiel 2.111:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure
amid

[2-(2-nitro-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-

245/334



2.111a. 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-3-nitro-benzoesäure

Zu einer Lösung von 200 mg (0.44 mmol) . 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-

5 amino]-ethyl}-3-nitro-benzoesäureethylester (Beispiel 2.109b) in 10 mL EtOH

werden 2 mL 1N NaOH-Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Man engt im Vakuum ein, versetzt den Rückstand mit Wasser und 2 mL

1N HCl-Lösung und rührt die Suspension 30 min im Eisbad. Das Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet.

10 Ausbeute: 180 mg (95,9 % d. Theorie)

$C_{22}H_{17}ClN_2O_5$ (M= 424,84)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 425/427 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 425/427

R_f-Wert: 0.07 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

15 2.111b. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-hydroxymethyl-2-nitro-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.109f aus 180 mg (0.42 mmol) 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-3-nitro-benzoesäure.

Ausbeute: 110 mg (63,1 % d. Theorie)

20 $C_{22}H_{19}ClN_2O_4$ (M= 410,86)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 411/413 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 411/413

Retentionszeit HPLC: 8.27 min (Methode A)

25 2.111c. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-nitro-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Zu einer auf 5°C gekühlten Lösung von 110 mg (0.27 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-hydroxymethyl-2-nitro-phenyl)-ethyl]-amid und 48 µL Triethylamin in 5 mL CH₂Cl₂ werden 23 µL Methansulfonsäurechlorid langsam zugetropft. Man erwärmt die Lösung für 1 h auf 40°C, gibt 5 mL DMF und 115 µL

30 (1.34 mmol) Pyrrolidin zu und erhitzt eine weitere Stunde auf 80°C, wobei das

CH₂Cl₂ abdampft. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand via HPLC gereinigt.

5 Ausbeute: 11 mg (8,8 % d. Theorie)

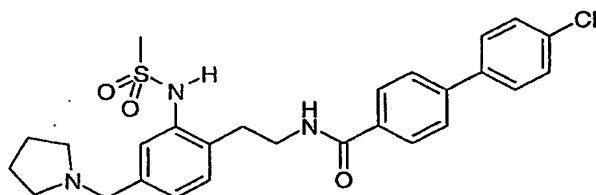
C₂₆H₂₆ClN₃O₃ (M= 463,97)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 464/466 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 464/466

Retentionszeit HPLC: 6.44 min (Methode A)

10 **Beispiel 2.112:**

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-methansulfonylamino-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.112a. 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-3-methansulfonylamino-
15 benzoessäureethylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 200 mg (0.47 mmol) 3-Amino-4-{2-[(4'-chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzoessäureethylester (Beispiel 2.109c) in 5 mL Pyridin werden 44 µL (0.57 mmol) Methansulfonsäurechlorid langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT nachgerührt. Man versetzt mit
20 Eiswasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die organische Phase mehrmals mit Wasser und trocknet diese über MgSO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 230 mg (97,1 % d. Theorie)

25 C₂₅H₂₅ClN₂O₅S (M= 501,01)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 501/503 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 501/503

Retentionszeit HPLC: 5.66 min (Methode B)

2.112b. 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-3-methansulfonylamino-
30 benzoessäure

Hergestellt analog Beispiel 2.111a aus 230 mg (0.46 mmol) 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-3-methansulfonfylamino-benzoesäureethylester.

Ausbeute: 180 mg (82,9 % d. Theorie)

$C_{23}H_{21}ClN_2O_5S$ (M= 472,95)

5 ber.: Molpeak (M-H)⁻: 471/473 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 471/473

Retentionszeit HPLC: 7.67 min (Methode A)

2.112c. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-hydroxymethyl-2-methansulfonfylamino-phenyl)-ethyl]-amid

10 Hergestellt analog Beispiel 2.109f aus 180 mg (0.38 mmol) 4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-3-methansulfonfylamino-benzoesäure.

Ausbeute: 150 mg (85,8 % d. Theorie)

$C_{23}H_{23}ClN_2O_4S$ (M= 458,97)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461

15 Retentionszeit HPLC: 7.53 min (Methode A)

2.112d. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-methansulfonfylamino-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.111c aus 150 mg (0.33 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-

20 carbonsäure [2-(4-hydroxymethyl-2-methansulfonfylamino-phenyl)-ethyl]-amid und 140 μ L (1.64 mmol) Pyrrolidin.

Nach der Reinigung via HPLC fällt das Produkt als Formiat-Salz an.

Ausbeute: 18 mg (9,9 % d. Theorie)

$C_{27}H_{30}ClN_3O_3S \cdot CH_2O_2$ (M= 558,10)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 512/514 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 512/514

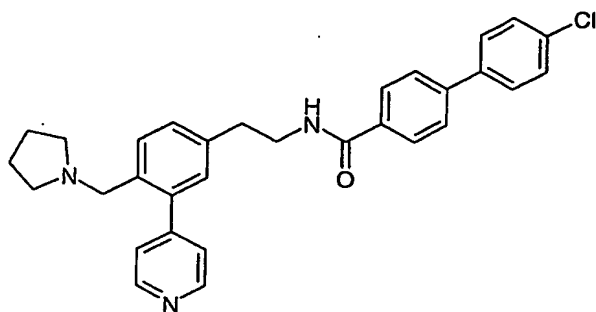
Retentionszeit HPLC: 6.13 min (Methode A)

Beispiel 2.113:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(3-pyridin-4-yl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

30

248/334



Hergestellt analog Beispiel 2.108 aus 200 mg (0.40 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(3-brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid und 74 mg (0.60 mmol) Pyridin-4-boronsäure, wobei das Produkt via HPLC gereinigt wird.

5 Ausbeute: 13 mg (6,5 % d. Theorie)

$C_{31}H_{30}ClN_3O$ (M= 496,06)

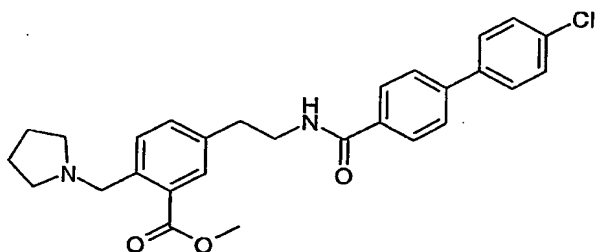
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 496/498

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 496/498

Retentionszeit HPLC: 6.37 min (Methode A)

10 **Beispiel 2.114:**

5-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoesäure methylester



15 2.114a. 5-Cyanmethyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoesäuremethylester

Zu einer Lösung von 500 mg (1.79 mmol) (3-Brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril (Beispiel 2.107d) in 10 mL MeOH und 10 mL DMF werden 0.5 mL Triethylamin (3.58 mmol), 40 mg (0.18 mmol) Pd(OAc)₂ und 99 mg (0.18 mmol) 1,1'-Diphenylphosphino-ferrocen gegeben. Die Reaktionsmischung wird im

20 Autoklaven mit 2 bar CO für 15 h bei 50°C gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden erneut 0.5 mL Triethylamin, 40 mg Pd(OAc)₂ und 99 mg 1,1'-Diphenylphosphino-ferrocen zugegeben, weitere 10 h bei 50°C und 2 bar CO und über Nacht bei 4 bar CO und 70°C gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum

249/334

eingeeengt, der Rückstand mit EtOAc versetzt und zweimal mit Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wird mit K_2CO_3 gesättigt, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels verbleibt das Produkt als schwarzes Öl, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 380 mg (82,1 % d. Theorie).

$C_{15}H_{18}N_2O_2$ (M= 258,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 259 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 259

Retentionszeit HPLC: 2.49 min (Methode B)

2.114b. 5-(2-Amino-ethyl)-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoesäuremethylester

Zu einer Lösung von 380 mg (1.47 mmol) 5-Cyanmethyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoesäuremethylester in 20 mL methanolischer NH_3 werden 100 mg Raney-Nickel gegeben und das Reaktionsgemisch bei 20 psi H_2 27 h bei RT hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 330 mg (85,5 % d. Theorie).

$C_{15}H_{22}N_2O_2$ (M= 262,36)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 263 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 263

Retentionszeit HPLC: 1.40 min (Methode A)

2.114c. 5-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoesäuremethylester

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 330 mg (1.26 mmol) 5-(2-Amino-ethyl)-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoesäuremethylester und 293 mg (1.26 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 315 mg (52,5 % d. Theorie)

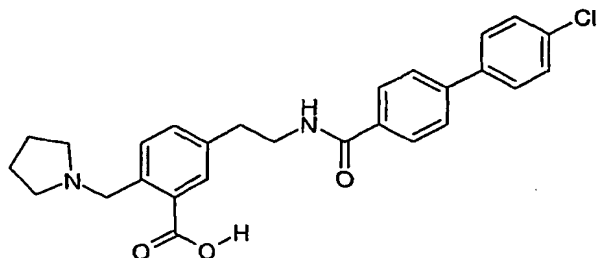
$C_{28}H_{29}ClN_2O_3$ (M= 477,01)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 477/479 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 477/479

Retentionszeit HPLC: 6.82 min (Methode A)

Beispiel 2.115:

5-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoesäure



- 5 Hergestellt analog Beispiel 2.111a aus 310 mg (0.65 mmol) 5-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoesäuremethylester.

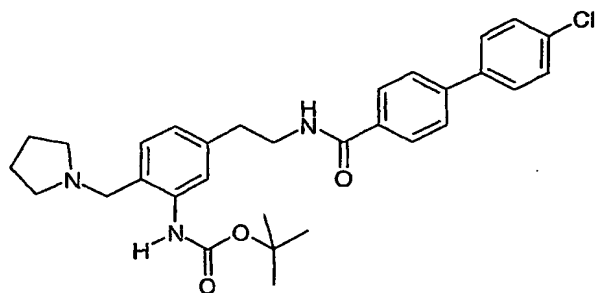
Ausbeute: 85 mg (28,2 % d. Theorie)

$C_{27}H_{27}ClN_2O_3$ (M= 462,98)

- 10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 463/465 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 463/465
Retentionszeit HPLC: 6.30 min (Methode A)

Beispiel 2.116:

(5-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-
15 carbaminsäure-tert-butylester



- Zu einer Lösung von 740 mg (1.6 mmol) 5-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoesäure in 10 mL tert. Butanol werden 0.27 mL (1.92 mmol) Triethylamin und 0.41 mL (1.92 mmol) Azido-phosphorsäure-diphenylester gegeben und das Reaktionsgemisch 5 h unter Rückfluss erhitzt.
20 Man engt im Vakuum ein, versetzt den Rückstand mit CH_2Cl_2 , extrahiert mit 1N NaOH-Lösung und trocknet die organische Phase über $MgSO_4$. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt.

251/334

Ausbeute: 85 mg (28,2 % d. Theorie)

$C_{31}H_{36}ClN_3O_3$ (M= 534,10)

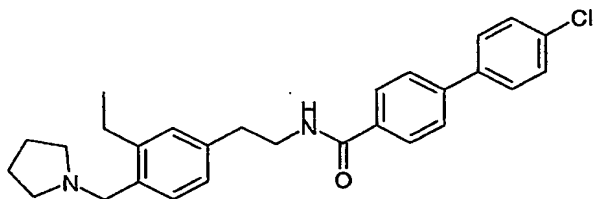
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 534/536 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 534/536

Retentionszeit HPLC: 4.82 min (Methode B)

5

Beispiel 2.117:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(3-ethyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



10

2.117a. (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-3-trimethylsilanylethynyl-phenyl)-acetonitril

Eine Suspension von 0.36 g (1.29 mmol) (3-Brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril (Beispiel 2.107d), 0.36 mL (2.58 mmol) Trimethylsilylacetylen, 0.36 mL (2.58 mmol) Triethylamin, 25 mg (0.13 mmol) CuI und 0.15 g (0.13 mmol)

15

Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium in 3 mL DMF wird in der Mikrowelle (CEM) für 15 min bei 100°C und 200 Watt gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird mit gesättigter NaCl-Lösung versetzt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand

20

chromatographisch an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 50 mg (13,1 % d. Theorie)

$C_{18}H_{24}N_2Si$ (M= 296,49)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 297 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 297

Retentionszeit HPLC: 6.39 min (Methode A)

25

2.117b. 2-(3-Ethyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

Zu einer Lösung von 50 mg (0.17 mmol) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-3-trimethylsilanylethynyl-phenyl)-acetonitril in 5 mL methanolischer NH₃ werden 20 mg Raney-Nickel gegeben und das Reaktionsgemisch für 22 h bei RT und 3 bar

252/334

H₂ geschüttelt. Der Katalysator wird abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 39 mg (100 % d. Theorie)

C₁₅H₂₄N₂ (M= 232,37)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 233 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 233

2.117c. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(3-ethyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 40 mg (0.17 mmol) 2-(3-Ethyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 48 mg (0.21 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 2 mg (2,6 % d. Theorie)

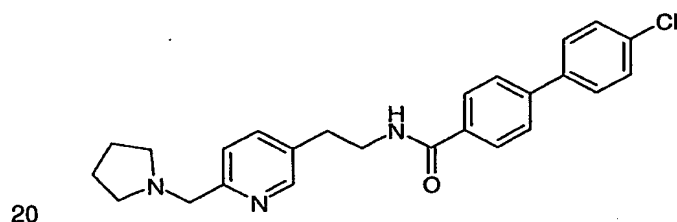
C₂₈H₃₁ClN₂O (M= 447,03)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

15 Retentionszeit HPLC: 6.87 min (Methode A)

Beispiel 2.118:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-ethyl]-amid



2.118a. 6-Dibromomethyl-nicotinsäuremethylester

Zu einer Lösung von 38.96 g (0.25 mol) 6-Methyl-nicotinsäuremethylester in 1 L CCl₄ werden 53.4 g (0.3 mol) NBS und 2 g Dibenzoylperoxid gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Dann werden weitere 26.7 g (0.15 mol) NBS und 1 g Dibenzoylperoxid zugegeben und erneut für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird der Niederschlag abgesaugt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand chromatographisch gereinigt.

30 Ausbeute: 15.0 g (19,4 % d. Theorie)

253/334

$C_8H_7Br_2NO_2$ (M= 308,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 308/310/312 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 308/310/312

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 8:2).

5 2.118b. 6-Dimethoxymethyl-nicotinsäuremethylester

13.9 mL NaOMe in MeOH (30%, 75 mmol) in 100 mL MeOH werden zum Sieden erhitzt. Zur siedenden Lösung wird eine Lösung von 11.0 g (34.1 mmol) 6-Dibrommethyl-nicotinsäuremethylester in 10 mL MeOH zugetropft und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden weitere 1.5 mL
10 (8.1 mmol) der NaOMe-Lösung zugesetzt und erneut 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit verdünnter KHSO₄-Lösung versetzt, mit verdünnter NaHCO₃-Lösung neutralisiert, erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels
15 wird der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 5.0 g (69,5 % d. Theorie)

$C_{10}H_{13}NO_4$ (M= 211,22)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 212 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 212

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 6:4).

20

2.118c. 6-Dimethoxymethyl-nicotinsäure

Zu einer Lösung von 2.8 g (13.26 mmol) 6-Dimethoxymethyl-nicotinsäuremethylester in 50 ml MeOH werden 15 mL 1N NaOH-Lösung zugegeben und 24 bei RT gerührt.

25 Das Reaktionsgemisch wird mit 15 mL 1N HCl neutralisiert, im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit MeOH/THF verrieben, der Niederschlag abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Das erhaltene Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.6 g (99,4 % d. Theorie)

$C_9H_{11}NO_4$ (M= 197,19)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 198 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 198

Retentionszeit HPLC: 3.65 min (Methode A)

2.118d. (6-Dimethoxymethyl-pyridin-3-yl)-methanol

254/334

Hergestellt analog Beispiel 2.109f aus 2.7 g (13.7 mmol) 6-Dimethoxymethyl-nicotinsäure, wobei THF als Lösungsmittel und tert. Butylmethylether zur Extraktion verwendet wird.

Ausbeute: 2.1 g (83,7 % d. Theorie)

5 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (M= 183,21)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 184 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 184

Retentionszeit HPLC: 2.85 min (Methode A)

2.118e. 5-Chlormethyl-2-dimethoxymethyl-pyridin

10 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 500 mg (2.73 mmol) (6-Dimethoxymethyl-pyridin-3-yl)-methanol in 10 ml CH_2Cl_2 werden 0.3 mL (4.14 mmol) Thionylchlorid, gelöst in wenig CH_2Cl_2 , langsam zugetropft und weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit CH_2Cl_2 verdünnt, mit kalter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des
15 Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 500 mg (90,8 % d. Theorie)

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ (M= 201,65)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 202/204 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 202/204

20 R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 6:4).

2.118f. (6-Dimethoxymethyl-pyridin-3-yl)-acetonitril

Zu 5.21 g (80 mmol) KCN in 5.2 mL Wasser werden 20 mL DMSO zugegeben und bei 80°C eine Lösung von 500 mg (2.48 mmol) 5-Chlormethyl-2-dimethoxymethyl-
25 pyridin in 10 mL DMSO zugetropft und das Reaktionsgemisch wird eine weitere Stunde bei 80°C gehalten. Man giesst auf 200 mL Wasser, sättigt mit NaCl, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, trocknet die organische Phase über MgSO_4 und filtriert über Aktivkohle. Das Filtrat wird eingengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) gereinigt.

30 Ausbeute: 330 mg (69,2 % d. Theorie)

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (M= 192,22)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 193 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 193

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).

2.118g. 2-(6-Dimethoxymethyl-pyridin-3-yl)-ethylamin

Zu einer Lösung von 330 mg (1.72 mmol) (6-Dimethoxymethyl-pyridin-3-yl)-acetonitril in 10 mL methanolischer NH_3 werden 50 mg Raney-Nickel gegeben und das Reaktionsgemisch im Parr-Autoklaven bei 30°C 15 h unter 3 bar H_2 hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum eingeengt und der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 340 mg (100 % d. Theorie)

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (M= 196,25)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 197 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 197

Retentionszeit HPLC: 1.3 min (Methode A)

2.118h. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(6-dimethoxymethyl-pyridin-3-yl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 340 mg (1.73 mmol) 2-(6-Dimethoxymethyl-pyridin-3-yl)-ethylamin und 419 mg (1.80 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 210 mg (28,4 % d. Theorie)

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (M= 410,90)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 411/413 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 411/413

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 9:1:0.1).

2.118i. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(6-formyl-pyridin-3-yl)-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 205 mg (0.5 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(6-dimethoxymethyl-pyridin-3-yl)-ethyl]-amid in 10 mL MeOH werden 5 mL 12% HCl gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt und über Nacht auf 80°C erhitzt. Man gibt erneut 2.5 mL 12% HCl zu, erhitzt weitere 8 h bei 80°C und über Nacht bei 100°C. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 mL Wasser versetzt, mit Na_2CO_3 -Lösung auf pH 8 gebracht, mit CH_2Cl_2 erschöpfend extrahiert und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 180 mg (98,7 % d. Theorie)

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (M= 364,84)

256/334

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 365/367 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 365/367

Retentionszeit HPLC: 5.25 min (Methode A)

2.118k. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-ethyl]-amid

5 Zu einer Lösung von 180 mg (0.49 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(6-formyl-pyridin-3-yl)-ethyl]-amid in 5 mL Acetonitril werden 50 μ L (0.6 mmol) Pyrrolidin, 37.7 mg (0.6 mmol) NaBH₃CN und 2 mL MeOH gegeben, der pH-Wert mit Eisessig auf 5-6 eingestellt und 5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch

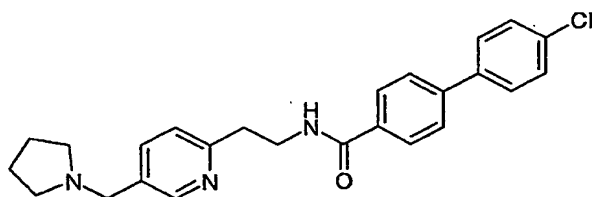
10 wird mit 1M KHSO₄-Lösung angesäuert, mit 2M Na₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt, mit CH₂Cl₂ erschöpfend extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 25 mg (12,1 % d. Theorie)

15 C₂₅H₂₆ClN₃O (M= 419,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 420/422 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 420/422R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).**Beispiel 2.119:**

20 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yl)-ethyl]-amid



2.119a. 6-Hydroxymethyl-nicotinsäuremethylester

25 Hergestellt analog Beispiel 2.109f aus 5.0 g (27.6 mmol) Pyridin-2,5-dicarbonsäure-5-methylester, wobei THF als Lösungsmittel und tert-Butylmethylether zur Extraktion verwendet wird.

Ausbeute: 2.0 g (43,3 % d. Theorie)

C₈H₉NO₃ (M= 167,17)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 168 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 168

257/334

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 95:5).

2.119b. 6-Chlormethyl-nicotinsäuremethylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.0 g (11.96 mmol) 6-Hydroxymethyl-nicotinsäuremethylester in 100 mL CH₂Cl₂ werden 1.06 mL (13 mmol) Pyridin
5 gegeben und langsam 1.08 mL (13 mmol) Thionylchlorid zugetropft. Man rührt eine weitere Stunde bei 0°C und lässt dann langsam auf RT erwärmen. Zur Vervollständigung der Reaktion werden erneut 1 mL (12 mmol) Thionylchlorid zugegeben und 1 h bei RT nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser
10 versetzt, die organische Phase abgetrennt, diese mit verdünnter NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Man filtriert über Aktivkohle ab und engt das Lösungsmittel im Vakuum ein. Das erhaltene Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.7 g (65,1 % d. Theorie)

15 C₈H₈ClNO₂ (M= 185,61)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 186/188 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 186/188

Retentionszeit HPLC: 6.7 min (Methode A)

2.119c. 6-Cyanmethyl-nicotinsäuremethylester

20 Hergestellt analog Beispiel 2.118f aus 1.5 g (8.08 mmol) 6-Chlormethyl-nicotinsäuremethylester und 5.2 g (80 mmol) KCN, wobei zur chromatographischen Reinigung an Kieselgel als Eluens Cyclohexan/EtOAc 8:2 verwendet wird.

Ausbeute: 220 mg (15,5 % d. Theorie)

25 C₉H₈N₂O₂ (M= 176,18)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 177 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 177

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 1:1).

2.119d. 6-(2-Amino-ethyl)-nicotinsäuremethylester

30 Zu einer Lösung von 75 mg (0.43 mmol) 6-Cyanmethyl-nicotinsäuremethylester in 5 mL methanolischer NH₃ werden 20 mg Raney-Nickel gegeben und das Reaktionsgemisch im Parr-Autoklaven bei 30°C 6 h unter 3 bar H₂ hydriert. Der

258/334

Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt und der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 70 mg (90,3 % d. Theorie)

$C_9H_{12}N_2O_2$ (M= 180,21)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 181 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 181

Retentionszeit HPLC: 2.5 min (Methode A)

2.119e. 6-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-nicotinsäuremethylester
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 70 mg (0.39 mmol) 6-(2-
10 Amino-ethyl)-nicotinsäuremethylester und 100 mg (0.43 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-
4-carbonsäure.

Ausbeute: 150 mg (88,3 % d. Theorie)

$C_{22}H_{19}ClN_2O_3$ (M= 394,86)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 395/397 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 395/397

15 Retentionszeit HPLC: 8.6 min (Methode A)

2.119f. 6-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-nicotinsäure
Zu einer Lösung von 150 mg (0.38 mmol) 6-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-
amino]-ethyl}-nicotinsäuremethylester in 25 mL MeOH werden 0.8 mL 1 M NaOH-
20 Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückfluss erhitzt. Man
neutralisiert mit 0.8 mL 1 N HCl, engt im Vakuum ein, verrührt den Rückstand mit
Wasser und saugt den Niederschlag ab. Dieser wird in THF gelöst, die Lösung mit
MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird ohne
Reinigung weiter umgesetzt.

25 Ausbeute: 90 mg (62,2 % d. Theorie)

$C_{21}H_{17}ClN_2O_3$ (M= 380,83)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 381/383 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 381/383

Retentionszeit HPLC: 6.9 min (Methode A)

30 2.119g. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(5-hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-ethyl]-
amid

259/334

Hergestellt analog Beispiel 2.109f aus 90 mg (0.24 mmol) 6-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-nicotinsäure, wobei THF als Lösungsmittel und tert-Butylmethylether zur Extraktion verwendet wird.

Ausbeute: 50 mg (56,8 % d. Theorie)

5 $C_{21}H_{19}ClN_2O_2$ (M= 366,85)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 367/369 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 367/369

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

10 2.119h. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yl)-ethyl]-amid

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 50 mg (0.14 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(5-hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-ethyl]-amid in 5 mL CH₂Cl₂ werden 22 µL Thionylchlorid zugetropft und das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmen lassen. Nach 1 h bei RT werden zur Vervollständigung der Reaktion

15 weitere 22 µL Thionylchlorid zugetropft und 1 h nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 30 mL CH₂Cl₂ verdünnt, mit Eiswasser versetzt, mit NaHCO₃-Lösung alkalisch gestellt, die organische Phase abgetrennt, diese mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trockenmittels werden zu dieser Lösung 50 µL (0.6 mmol) Pyrrolidin gegeben und
20 das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engt im Vakuum ein und reinigt den Rückstand via HPLC-Chromatographie.

Ausbeute: 2.4 mg (4,1 % d. Theorie)

$C_{25}H_{26}ClN_3O$ (M= 419,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 420/422 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 420/422

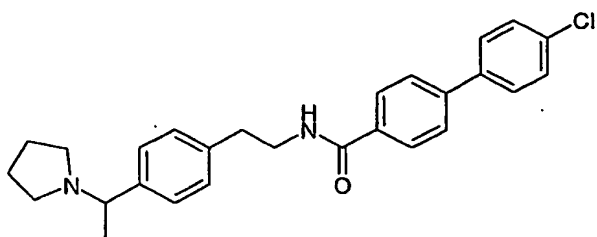
25 R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Retentionszeit HPLC: 6.0 min (Methode A)

Beispiel 2.120:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

260/334



2.120a. [2-(4-Acetyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

5 Zu einer Lösung von 4.99 g (25 mmol) 1-[4-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-ethanon
(eingesetzt als Hydrochlorid) in 100 ml CH_2Cl_2 werden 5.46 g (25 mmol) BOC-
Anhydrid gegeben und bei RT 25 mL 1N NaOH-Lösung langsam zugetropft und
nach beendeter Zugabe 2 h bei RT nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird über
Celite abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Man
10 filtriert über Aktivkohle ab, engt im Vakuum ein und setzt das Produkt ohne
Reinigung weiter um.

Ausbeute: 6.4 g (97,2 % d. Theorie)

 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (M= 263,34)ber.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 262 gef.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 262 R_f -Wert: 0.88 (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 9:1:0.1).

15

2.120b. {2-[4-(1-Hydroxy-ethyl)-phenyl]-ethyl}-carbaminsäure-tert-butylester

Zu einer Lösung von 6.58 g (25 mmol) [2-(4-Acetyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-
tert-butylester in 250 mL MeOH werden bei RT 4.72 g (125 mmol) NaBH_4
portionenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch über das Wochenende
20 gerührt. Man säuert vorsichtig mit KHSO_4 -Lösung an, extrahiert erschöpfend mit
tert-Butylmethylether, wäscht die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung
und trocknet über MgSO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels
verbleibt das Produkt als schwach gelbliches Öl, welches beim Stehen
kristallisiert.

25 Ausbeute: 5.4 g (81,4 % d. Theorie)

 $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (M= 265,36)ber.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 266 gef.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 266 R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 6:4).

261/334

2.120c. {2-[4-(1-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-carbaminsäure-tert-butylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.89 g (10.89 mmol) {2-[4-(1-Hydroxy-ethyl)-phenyl]-ethyl}-carbaminsäure-tert-butylester in 50 mL CH₂Cl₂ und 1.25 ml Triethylamin werden 0.66 mL (8.5 mmol) Methansulfonsäurechlorid, gelöst in 10 mL CH₂Cl₂, zugetropft. Man rührt 1 h bei dieser Temperatur nach und lässt dann eine Lösung von 1.4 mL (17 mmol) Pyrrolidin in 10 mL CH₂Cl₂ langsam zutropfen. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt, mit verdünnter KHSO₄-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt, diese zweimal mit verdünnter KHSO₄-Lösung gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen mit K₂CO₃-Lösung basisch gestellt und mit tert-Butylmethylether erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrmals mit wenig Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3 g (8,7 % d. Theorie)

C₁₉H₃₀N₂O₂ (M= 318,46)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 319 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 319R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

2.120d. 2-[4-(1-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethylamin

Zu einer Lösung von 300 mg (0.94 mmol) {2-[4-(1-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-carbaminsäure-tert-butylester in 20 mL CH₂Cl₂ werden 0.72 mL Trifluoressigsäure zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden erneut 0.72 mL Trifluoressigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gehalten.

Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 2 N NaOH alkalisch gestellt, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 150 mg (72,9 % d. Theorie)

C₁₄H₂₂N₂ (M= 218,35)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 219 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 219R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 8:2:0.2).

262/334

2.120e. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 150 mg (0.69 mmol) 2-[4-(1-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethylamin und 176 mg (0.76 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 150 mg (88,3 % d. Theorie)

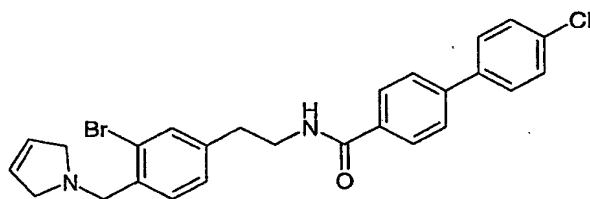
$C_{27}H_{29}ClN_2O$ (M= 433,0)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435

Retentionszeit HPLC: 6.33 min (Methode A)

Beispiel 2.121:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[3-brom-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid



2.121a. [4-(2-Amino-ethyl)-2-brom-phenyl]-methanol

Zu einer Lösung von 4 g (17.68 mmol) (3-Brom-4-hydroxymethyl-phenyl)-acetonitril (siehe Beispiel 2.107c.) in 100 mL THF und 50 mL methanolischer NH_3 werden 100 mg Raney-Nickel gegeben und das Reaktionsgemisch im Parr-

Autoklaven 5 h bei RT und 5 psi H_2 geschüttelt. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 3.8 g (93,4 % d. Theorie)

$C_9H_{12}BrNO$ (M= 230,11)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 230/232 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 230/232

Retentionszeit HPLC: 1.85 min (Methode A)

2.121b. [2-(3-Brom-4-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

Zu einer Lösung von 3.8 g (16.51 mmol) [4-(2-Amino-ethyl)-2-brom-phenyl]-methanol in 50 mL CH_2Cl_2 werden 17 mL einer 1 M BOC-Anhydrid-Lösung in CH_2Cl_2 gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man

263/334

verdünnt mit 100 mL verdünnter KHSO_4 -Lösung, trennt die organische Phase ab, wäscht diese mit verdünnter NaHCO_3 -Lösung und Wasser und trocknet über MgSO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt.

5 Ausbeute: 2.3 g (42,2 % d. Theorie)

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$ (M= 330,22)

R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 6:4).

2.121c. [2-(3-Brom-4-chlormethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

10 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.98 g (6.0 mmol) [2-(3-Brom-4-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester in 50 mL CH_2Cl_2 und 0.53 mL Pyridin werden langsam 0.54 mL (6.5 mmol) Thionylchlorid zugetropft, eine weitere Stunde bei 0°C gerührt und anschliessend auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, die organische Phase mit verdünnter
15 KHSO_4 -Lösung und Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration über Aktivkohle und Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.0 g (95,6 % d. Theorie)

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrClNO}_2$ (M= 348,67)

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 348/350/352 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 348/350/352

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 6:4).

2.121d. {2-[3-Brom-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-carbaminsäure-tert-butylester

25 Zu einer Suspension von 1.9 g (5.45 mmol) [2-(3-Brom-4-chlormethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester und 2.5 g (18.1 mmol) K_2CO_3 in 50 mL Acetonitril werden 0.84 mL (11 mmol) 2,5-Dihydro-1H-pyrrol gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel
30 gereinigt.

Ausbeute: 0.5 g (24,1 % d. Theorie)

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (M= 381,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 381/383 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 381/383

264/334

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 8:2).

2.121e. 2-[3-Brom-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethylamin

Zu einer Lösung von 500 mg (1.31 mmol) {2-[3-Brom-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-carbaminsäure-tert-butylester in 50 mL CH₂Cl₂ werden 5 mL Trifluoressigsäure gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Man engt im Vakuum ein, versetzt mit Wasser und CH₂Cl₂, stellt einen alkalischen pH-Wert mit K₂CO₃-Lösung ein, trennt die organische Phase ab und wäscht diese erneut mit Wasser. Man engt im Vakuum ein und reinigt das Produkt chromatographisch an Kieselgel.

Ausbeute: 350 mg (95,0 % d. Theorie)

C₁₃H₁₇BrN₂ (M= 281,20)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 281/283 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 281/283

R_f-Wert: 0.08 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 95:5:0.5).

2.121f. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[3-brom-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 141 mg (0.5 mmol) 2-[3-Brom-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethylamin und 116 mg (0.5 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 140 mg (56,5 % d. Theorie)

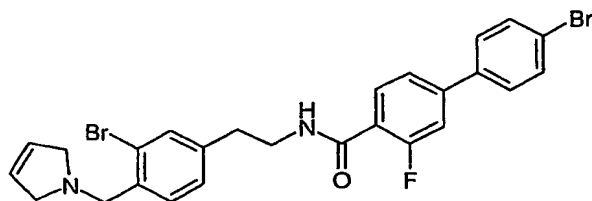
C₂₆H₂₄BrClN₂O (M= 495,85)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 495/497/499 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 495/497/499

Retentionszeit HPLC: 6.6 min (Methode A)

Beispiel 2.122:

4'-Brom-3-fluor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[3-brom-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid



265/334

2.122a. 4'-Brom-3-fluor-biphenyl-4-carbonsäure

Zu einer Lösung von 1.1 g (5 mmol) 4-Brom-2-fluorbenzoesäure in 5 mL DMF und 5 mL Dioxan werden nacheinander 1.04 g (5 mmol) 4-Bromphenylboronsäure, 115 mg (0.1 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium und 2 ml 2M Na₂CO₃-Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird erneut mit 250 mg (1.25 mmol) 4-Bromphenylboronsäure versetzt und weitere 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird heiss über einen Glasfaserfilter filtriert, mit Wasser nachgewaschen, mit verdünnter KHSO₄-Lösung angesäuert, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wird mit Acetonitril und wenig MeOH verrieben, von Unlöslichem filtriert, das Filtrat eingeeengt, der Rückstand mit MeOH verrieben und das Produkt abgesaugt. Ausbeute: 140 mg (9,5 % d. Theorie)

C₁₃H₈BrFO₂ (M= 295,11)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 293/295 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 293/295
R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

2.122b. 4'-Brom-3-fluor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[3-brom-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 141 mg (0.5 mmol) 2-[3-Brom-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethylamin und 140 mg (0.47 mmol) 4'-Brom-3-fluor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 10 mg (3,8 % d. Theorie)

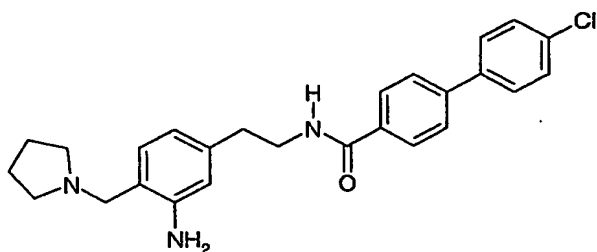
C₂₆H₂₃Br₂FN₂O (M= 558,29)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 557/559/561 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 557/559/561
Retentionszeit HPLC: 7.0 min (Methode A)

Beispiel 2.123:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(3-amino-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

266/334



Zu einer Lösung von 40 mg (0.08 mmol) (5-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-carbaminsäure-tert-butylester (siehe
 5 Beispiel 2.116) in 3 mL CH₂Cl₂ werden 0.12 mL Trifluoressigsäure gegeben und das Reaktionsgemisch über das Wochenende bei RT gerührt. Man engt im Vakuum ein, versetzt mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung, extrahiert mit EtOAc und trocknet die organische Phase über MgSO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand via HPLC gereinigt.

10 Ausbeute: 3 mg (7,3 % d. Theorie)

C₂₆H₂₈ClN₃O⁺·C₂HF₃O₂ (M= 548,01)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436

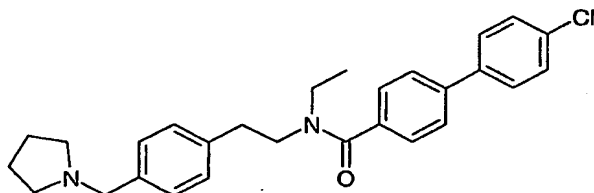
Retentionszeit HPLC: 5.35 min (Stable Bond C18; 3.5 μM;

Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 6:4:0.015)

15

Beispiel 2.124:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-ethyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



20

2.124a. Ethyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amin

Zu einer Lösung von 204 mg (1.0 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 0.17 mL Triethylamin in 5 mL THF wird eine Lösung von 89 μL (1.1 mmol) Ethyliodid in 1 mL THF zugetropft und das Reaktionsgemisch 24 h bei RT
 25 gerührt. Man versetzt mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, extrahiert mit EtOAc und

267/334

trocknet die organische Phase über MgSO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 70 mg (30,1 % d. Theorie).

- 5 2.124b. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-ethyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 70 mg (0.3 mmol) Ethyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amin und 81 mg (0.35 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

- 10 Ausbeute: 20 mg (14,9 % d. Theorie)

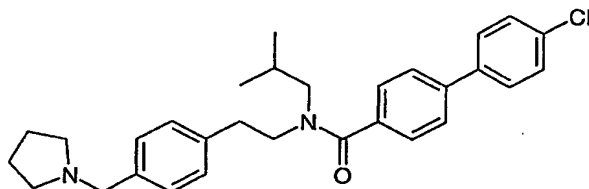
$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}$ ($M = 447,03$)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 447/449 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 447/449

Retentionszeit HPLC: 6.92 min (Methode A)

- 15 **Beispiel 2.125:**

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-isobutyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



- 20 2.125a. Isobutyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amin

Eine Lösung von 204 mg (1.0 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 91 μL (1.0 mmol) Isobutyraldehyd in 20 mL THF wird mit Eisessig leicht angesäuert, mit 253 mg (1.2 mmol) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit halbgesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt, mit EtOAc erschöpfend extrahiert; die wässrige Phase wird mit K_2CO_3 gesättigt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 250 mg (96,0 % d. Theorie).

- 30 $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2$ ($M = 260,43$)

268/334

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 261 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 261R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 8:2:0.2).

2.125b. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-isobutyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 250 mg (0.96 mmol) Isobutyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amin und 244 mg (1.05 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

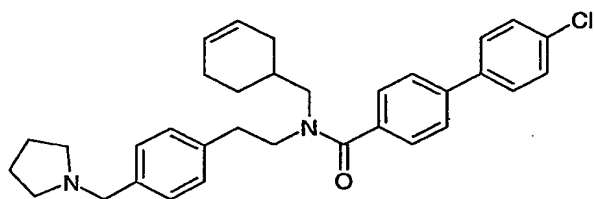
Ausbeute: 67 mg (14,7 % d. Theorie)

C₃₀H₃₅ClN₂O (M= 475,08)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 475/477 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 475/477

Retentionszeit HPLC: 7.67 min (Methode A)

Beispiel 2.126:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-cyclohex-3-enylmethyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.126a. Cyclohex-3-enylmethyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amin

Hergestellt analog Beispiel 2.125a. aus 204 mg (1.0 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 114 µL (1.0 mmol) 1,2,3,6-Tetrahydrobenzaldehyd.

Ausbeute: 100 mg (33,5 % d. Theorie).

C₂₀H₃₀N₂ (M= 298,48)R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 8:2:0.2).

2.126b. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-cyclohex-3-enylmethyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

269/334

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 100 mg (0.34 mmol) Cyclohex-3-enylmethyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amin und 86 mg (0.37 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 46 mg (26,8 % d. Theorie)

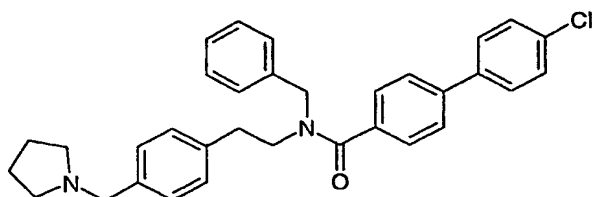
5 $C_{33}H_{37}ClN_2O$ (M= 513,13)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 513/515 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 513/515

Retentionszeit HPLC: 8.20 min (Methode A)

Beispiel 2.127:

10 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-benzyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.127a. Benzyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amin

15 Hergestellt analog Beispiel 2.125a. aus 204 mg (1.0 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 102 μ L (1.0 mmol) Benzaldehyd.

Ausbeute: 160 mg (54,3 % d. Theorie).

$C_{20}H_{26}N_2$ (M= 294,44)

R_F-Wert: 0.28 (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 8:2:0.2).

20

2.127b. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-benzyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 160 mg (0.54 mmol)

Benzyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amin und 140 mg (0.60 mmol) 4'-

25 Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 16 mg (5,8 % d. Theorie)

$C_{33}H_{33}ClN_2O$ (M= 509,10)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 509/511 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 509/511

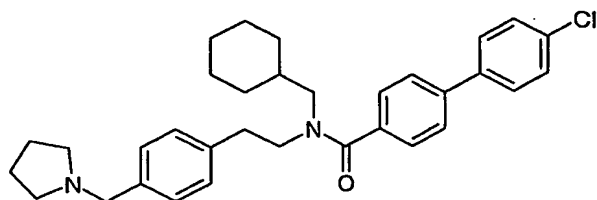
Retentionszeit HPLC: 7.51 min (Methode A)

30

270/334

Beispiel 2.128:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-cyclohexylmethyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



- 5 2.128a. Cyclohexylmethyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amin
Hergestellt analog Beispiel 2.125a. aus 204 mg (1.0 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 121 μ L (1.0 mmol) Cyclohexancarbaldehyd.
Ausbeute: 100 mg (33,3 % d. Theorie).

$C_{20}H_{32}N_2$ (M= 300,49)

- 10 R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ 8:2:0.2).

2.128b. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-cyclohexylmethyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 100 mg (0.33 mmol)

- 15 Cyclohexylmethyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amin und 86 mg (0.37 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 70 mg (40,8 % d. Theorie)

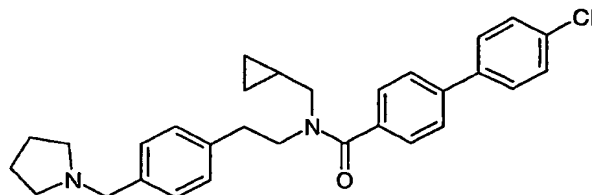
$C_{33}H_{33}ClN_2O$ (M= 515,15)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 515/517 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 515/517

- 20 Retentionszeit HPLC: 8.63 min (Methode A)

Beispiel 2.129:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-cyclopropylmethyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



25

271/334

2.129a. Cyclopropylmethyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amin
Hergestellt analog Beispiel 2.125a. aus 204 mg (1.0 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 75 μ L (1.0 mmol) Cyclopropancarbaldehyd.
Ausbeute: 100 mg (38,7 % d. Theorie).

5 $C_{17}H_{26}N_2$ (M= 258,41)

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ 8:2:0.2).

2.129b. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-cyclopropylmethyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 100 mg (0.39 mmol) Cyclopropylmethyl-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amin und 100 mg (0.43 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 23 mg (12,6 % d. Theorie)

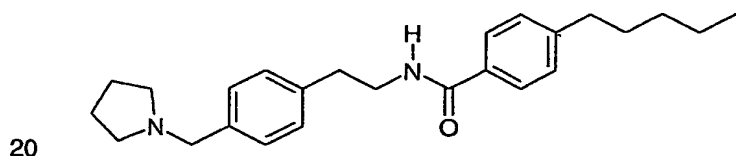
$C_{30}H_{33}ClN_2O$ (M= 473,06)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475

Retentionszeit HPLC: 7.45 min (Methode A)

Beispiel 2.130:

4-Pentyl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid



Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol) und 4-Pentyl-benzoesäure (96 mg, 0.50 mmol).

25 Ausbeute: 75 mg (39,6 % d. Theorie)

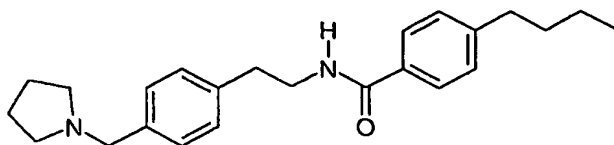
$C_{25}H_{34}N_2O$ (M= 378,56)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 379 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 379

Retentionszeit HPLC: 6.5 min (Methode A)

30 **Beispiel 2.131:**

272/334

4-Butyl-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

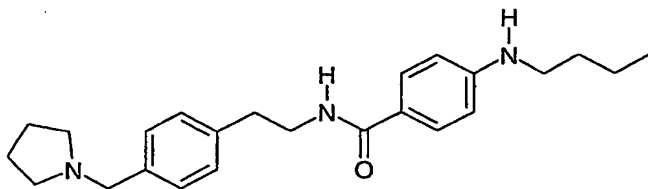
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol) und 4-Butyl-benzoesäure (89 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 60 mg (32,9 % d. Theorie)

$C_{24}H_{32}N_2O$ (M= 364,54)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 365 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 365

Retentionszeit HPLC: 6.0 min (Methode A)

Beispiel 2.132:4-Butylamino-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (204 mg, 1.0 mmol) und 4-Butylamino-benzoesäure (155 mg, 0.80 mmol).

Ausbeute: 30 mg (9,9 % d. Theorie)

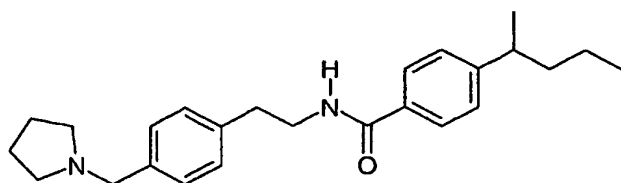
$C_{24}H_{33}N_3O$ (M= 379,55)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 380 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 380

Retentionszeit HPLC: 6.0 min (Methode A)

Beispiel 2.133:4-(1-Methyl-butyl)-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

273/334



Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (82 mg, 0.40 mmol) und 4-(1-Methyl-butyl)-benzoesäure (75 mg, 0.39 mmol).

- 5 Ausbeute: 40 mg (27,1 % d. Theorie)

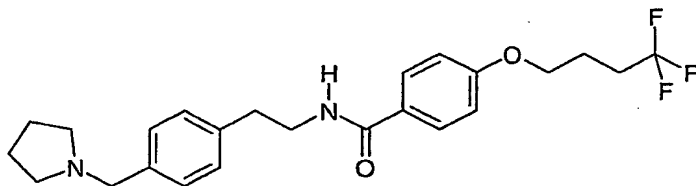
$C_{24}H_{32}N_2O$ (M= 378,56)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 379 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 379

Retentionszeit HPLC: 4.3 min (Methode B)

10 **Beispiel 2.134:**

N-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-4-(4,4,4-trifluor-butoxy)-benzamid



2.134a. 4-(4,4,4-Trifluor-butoxy)-benzoesäuremethylester

- 15 Zu einer Lösung von 304 mg (2.0 mmol) 4-Hydroxybenzoesäuremethylester in 10 mL DMF werden 608 mg (4.4 mmol) K_2CO_3 zugegeben und dann 382 mg (2.0 mmol) 1-Brom-4.4.4-trifluorbutan. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt, nochmals mit 1-Brom-4.4.4-trifluorbutan versetzt und weitere 24 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit EtOAc
- 20 erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 500 mg (95,3 % d. Theorie)

$C_{12}H_{13}F_3O_3$ (M= 262,23)

- 25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 263 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 263

R_f -Wert: 0.9 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 6:4).

274/334

2.134b. 4-(4,4,4-Trifluor-butoxy)-benzoesäure

Zu einer Lösung von 500 mg (1.9 mmol) 4-(4,4,4-Trifluor-butoxy)-benzoesäuremethylester in 7 mL THF werden 10.0 mL (10.0 mmol) 1M Natronlauge zugegeben. Das Gemisch wird 8 h am Rückfluß gerührt. THF wird i. vac. entfernt und der Rückstand mit Salzsäure angesäuert. Der entstandene Niederschlag wird nach Filtration an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 350 mg (73,9 % d. Theorie)

$C_{11}H_{11}F_3O_3$ (M= 248,20)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 247 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 247

Retentionszeit HPLC: 7.5 min (Methode A)

2.134c. N-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-4-(4,4,4-trifluor-butoxy)-benzamid

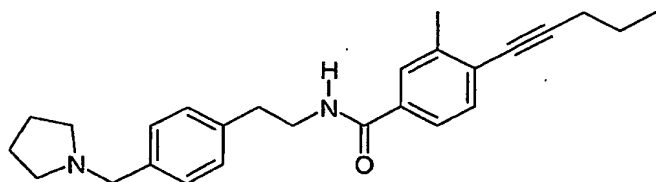
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol) und 4-(4,4,4-Trifluor-butoxy)-benzoesäure (124 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 37 mg (17,0 % d. Theorie)

$C_{24}H_{29}F_3N_2O_2$ (M= 434,51)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 435 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 435

Retentionszeit HPLC: 5.8 min (Methode A)

Beispiel 2.135:**3-Methyl-4-pent-1-ynyl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid****2.135a. 3-Methyl-4-pent-1-ynyl-benzoesäuremethylester**

Zu einer Lösung von 458 mg (2.0 mmol) 4-Brom-3-methyl-benzoesäuremethylester in 3.0 mL DMF werden nacheinander 0.39 mL (4.0 mmol) Pentin, 0.56 mL (4.0 mmol) Triethylamin, 70 mg (0.1 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 19 mg (0.1 mmol) Kupfer(I)-iodid

275/334

- gegeben. Die Reaktionslösung wird 10 min bei 200 Watt und 65°C in der Mikrowelle gerührt. Es werden weitere 0.20 mL (2.0 mmol) Pentin zugegeben und die Reaktionslösung weitere 20 min bei 200 Watt und 70°C in der Mikrowelle gerührt. Das Gemisch wird mit 30 mL EtOAc verdünnt, über Celite filtriert und das
- 5 Filtrat dreimal mit 50 mL Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet, über Aktivkohle abfiltriert und das Lösungsmittel i. vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan nach Cyclohexan/ Essigsäureethylester 9:1). Ausbeute: 200 mg (46,2 % d. Theorie)
- 10 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (M= 216,28)
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 217 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 217
Retentionszeit HPLC: 6.8 min (Methode B)

2.135b. 3-Methyl-4-pent-1-ynyl-benzoesäure

- 15 Zu einer Lösung von 200 mg (0.93 mmol) 3-Methyl-4-pent-1-ynyl-benzoesäuremethylester in 3 mL Methanol werden 3.0 mL (3.0 mmol) 1M Natronlauge zugegeben. Das Gemisch wird 3 h am Rückfluss gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser verdünnt und einmal mit 40 mL EtOAc extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1M KHSO_4 -Lösung angesäuert und zweimal mit 40 mL EtOAc
- 20 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird das Rohprodukt ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt. Ausbeute: 50 mg (26,7 % d. Theorie)
- $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (M= 202,26)
- 25 ber.: Molpeak (M-H)⁻: 201 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 201
Retentionszeit HPLC: 5.6 min (Methode B)

2.135c. 3-Methyl-4-pent-1-ynyl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

- 30 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (51 mg, 0.25 mmol) und 3-Methyl-4-pent-1-ynyl-benzoesäure (50 mg, 0.25 mmol). Ausbeute: 22 mg (22,9 % d. Theorie)

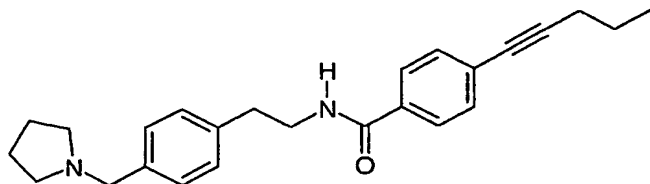
276/334

 $C_{26}H_{32}N_2O$ (M= 388,558)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 389 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 389

Retentionszeit HPLC: 6.9 min (Methode A)

5 Beispiel 2.136:

4-Pent-1-ynyl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

**2.136a. 4-Pent-1-ynyl-benzoesäureethylester**

- 10 Zu einer Lösung von 552 mg (2.0 mmol) 4-Iodobenzoesäureethylester in 3 mL DMF werden nacheinander 0.39 mL (4 mmol) 1-Pentin, 0.56 mL Triethylamin, 70 mg (0.1 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 19 mg (0.1 mmol) CuI gegeben. Die Reaktionslösung wird 4 h bei 80°C gerührt. Das Gemisch wird mit 30 mL EtOAc verdünnt, über Celite filtriert, das Filtrat dreimal mit jeweils 50 mL
- 15 Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration über Aktivkohle wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan nach Cyclohexan/ Essigsäureethylester 9:1).

Ausbeute: 150 mg (34,7 % d. Theorie)

- 20 $C_{14}H_{16}O_2$ (M= 216,282)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 217 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 217

Retentionszeit HPLC: 6.8 min (Methode B)

2.136b. 4-Pent-1-ynyl-benzoesäure

- 25 Zu einer Lösung von 150 mg (0.69 mmol) 4-Pent-1-ynyl-benzoesäure-ethylester in 3 mL Methanol werden 5.0 mL (5.0 mmol) 1M Natronlauge zugegeben. Das Gemisch wird 3 h am Rückfluss gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser verdünnt und einmal mit 40 mL EtOAc extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1M KHSO₄-Lösung angesäuert und zweimal mit 40 mL EtOAc extrahiert. Die
- 30 vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und

277/334

das Lösungsmittel i. vac. entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 150 mg (115 % d. Theorie)

$C_{12}H_{12}O_2$ (M= 188,23)

5 ber.: Molpeak (M-H)⁻: 187 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 187

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 8:2).

2.136c. 4-Pent-1-ynyl-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (163 mg, 0.80 mmol) und 4-Pent-1-ynyl-benzoesäure (150 mg, 0.80 mmol).

Ausbeute: 122 mg (40,9 % d. Theorie)

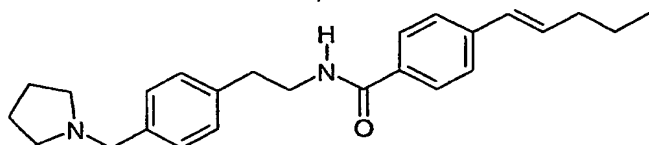
$C_{25}H_{30}N_2O$ (M= 374,53)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 375 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 375

15 R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, EtOAc/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.137:

(4-Pent-1-enyl)-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid



20

2.137a. 4-Pent-1-enyl-benzoesäuremethylester

Zu einer Lösung von 1.08 g (2.2 mmol) (4-Methoxycarbonyl-benzyl)-triphenylphosphonium-bromid in 20 mL THF unter Argonatmosphäre werden bei 0°C 246 mg (2.2 mmol) Kalium-*tert*-butylat zugegeben. Die orangefarbene Lösung wird
25 weitere 15 min bei 0°C gerührt und dann mit 0.18 mL (2.0 mmol) Butyraldehyd versetzt. Die Reaktionslösung wird 3h am Rückfluss gekocht und dann mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. vac. entfernt. Der Rückstand wird mit Diisopropylether verrieben, filtriert und das Filtrat eingengt. Die weitere
30 Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/ EtOAc

278/334

6:4). Es wird 4-Pent-1-enyl-benzoesäure-methylester als 2:1 E/Z-

Isomerengemisch erhalten.

Ausbeute: 350 mg (56,5 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}O_2$ (M= 204,27)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 204 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 204

R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 6:4).

2.137b. 4-Pent-1-enyl-benzoesäure

Zu einer Lösung von 350 mg (1.71 mmol) 4-Pent-1-enyl-benzoesäureethylester in

10 4 mL Methanol werden 5.0 mL (5.0 mmol) 1M Natronlauge zugegeben. Das Gemisch wurde 2 h am Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird i. vac. entfernt und der Rückstand mit 6M Salzsäure-Lösung versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und bei 35°C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Die weitere Reinigung erfolgt durch eine Filtration durch eine Kieselgelsäule

15 (Petrolether/ EtOAc 6:4).

Ausbeute: 300 mg (92.1 % d. Theorie)

$C_{12}H_{14}O_2$ (M= 190,24)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 189 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 189

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 6:4).

20

2.137c. 4-Pent-1-enyl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (306 mg, 1.50 mmol) und 4-Pent-1-enyl-benzoesäure (300 mg, 1.56 mmol) als 2:1 E/Z-Isomerengemisch.

25 Ausbeute: 130 mg (23.0 % d. Theorie)

$C_{25}H_{32}N_2O$ (M= 376,547)

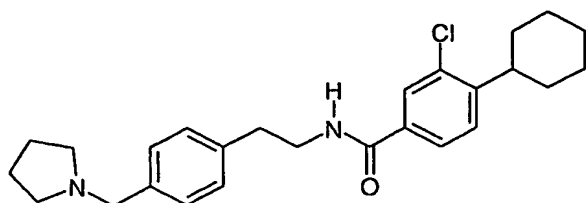
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 377 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 377

Retentionszeit HPLC: 6.9 min (Methode A)

30 Beispiel 2.138:

3-Chlor-4-cyclohexyl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

279/334



Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol) und 3-Chlor-4-cyclohexyl-benzoesäure (119 mg, 0.50 mmol).

5 Ausbeute: 46 mg (21.6 % d. Theorie)

$C_{26}H_{33}ClN_2O$ (M= 425,019)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 425/427 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 425/427

Retentionszeit HPLC: 4.7 min (Methode B)

10

Nachfolgend werden Testverfahren zur Bestimmung einer MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität beschrieben. Darüber hinaus können auch weitere dem Fachmann bekannte Testverfahren, beispielsweise über die Inhibition der MCH-Rezeptor vermittelten Hemmung der cAMP-Produktion, wie von Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 sowie über die biosensorische Messung der Bindung von MCH an den MCH Rezeptor in Gegenwart antagonistischer Substanzen durch Plasmonresonanz, wie von Karlsson OP und Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 beschrieben, eingesetzt werden. Weitere Testmethoden auf MCH-Rezeptor antagonistische Aktivität sind in den einleitend genannten Literaturstellen und Patentdokumenten enthalten, deren Beschreibung der Testmethoden hiermit in diese Anmeldung aufgenommen wird.

25

MCH-1 Rezeptorbindungstest

Methode:	MCH Bindung an hMCH-1R transfizierten Zellen
Spezies:	Human
Testzelle:	hMCH-1R stabil-transfiziert in CHO/Galpha16 Zellen
30 Resultate:	IC50 Werte

280/334

Membranen aus mit humanem hMCH-1R stabil-transfizierten CHO/Galpha16 Zellen werden mit Hilfe einer Spritze resuspendiert (Nadel 0.6 x 25 mm) und in Testpuffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % Rinderserum-Albumin (Protease-frei), 0.021 % Bacitracin, 1 µg/ml Aprotinin, 1 µg/ml Leupeptin and 1 µM Phosphoramidon) auf eine Konzentration von 5 bis 15 µg/ml verdünnt.

200 Mikroliter dieser Membranfraktion (enthält 1 bis 3 µg Protein) werden für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 100 pM ¹²⁵I-tyrosyl melanine concentrating hormone (¹²⁵I-MCH kommerziell erhältlich von NEN) und steigende Konzentrationen der Testverbindung in einem Endvolumen von 250 Mikroliter inkubiert. Nach der Inkubation wird die Reaktion unter Benutzung eines Zellernters durch 0.5% PEI behandelte Glasfiberfilter (GF/B, Unifilter Packard) filtriert. Die membrangebundene auf dem Filter retenierte Radioaktivität wird anschliessend nach Zugabe von Szintillatorsubstanz (Packard Microscint 20) in einem Messgerät bestimmt (TopCount von Packard).

Die nichtspezifische Bindung ist definiert als gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 Mikromolar MCH während der Inkubationsperiode.

Die Analyse der Konzentration-Bindungskurve erfolgt unter der Annahme einer Rezeptorbindungsstelle.

Standard:

Nichtmarkiertes MCH kompetiert mit markiertem ¹²⁵I-MCH um die Rezeptorbindung mit einem IC₅₀ Wert zwischen 0.06 bis 0.15 nM.

Der KD-Wert des Radioliganden beträgt 0.156 nM.

25

MCH-1 Rezeptor-gekoppelter Ca²⁺ Mobilisierungstest

Methode: Calciummobilisierungstest mit humanem MCH (FLIPR³⁸⁴)

30 Spezies: Human

Testzellen: Mit hMCH-R1 stabil-transfizierte CHO/ Galpha 16 Zellen

Resultate: : 1. Messung: % Stimulation der Referenz (MCH 10⁻⁶M)

2. Messung: pKB Wert

Reagentien: HBSS (10x) (GIBCO)

281/334

HEPES Puffer (1M)	(GIBCO)
Pluronic F-127	(Molecular Probes)
Fluo-4	(Molecular Probes)
Probenecid	(Sigma)
MCH	(Bachem)
Rinderserum-Albumin (Protease frei)	(Serva)
DMSO	(Serva)
Ham's F12	(BioWhittaker)
FCS	(BioWhittaker)
L-Glutamine	(GIBCO)
Hygromycin B	(GIBCO)
PENStrep	(BioWhittaker)
Zeocin	(Invitrogen)

Klonale CHO/Galpa16 hMCH-R1 Zellen werden in Ham's F12 Zellkulturmedium (mit L-Glutamine; BioWhittaker; Cat.Nr.: BE12-615F) kultiviert. Dieses enthält pro 500 ml 10% FCS, 1% PENStrep, 5 ml L-Glutamine (200 mM Stocklösung), 3 ml

5 Hygromycin B (50 mg/ml in PBS) and 1.25 ml Zeocin (100 µg/ml Stocklösung). Einen Tag vor dem Experiment werden die Zellen auf 384-Well-Mikrotiterplatte (schwarzwandig mit durchsichtigem Boden, Hersteller: Costar) in einer Dichte von 2500 Zellen pro Kavität ausplattiert und in dem obenbeschriebenen Medium über Nacht bei 37°C, 5% CO₂ und 95% relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Tag des

10 Experiments werden die Zellen mit Zellkulturmedium, dem 2 mM Fluo-4 and 4.6 mM Probenecid zugesetzt ist, bei 37°C für 45 Minuten inkubiert. Nach der Beladung mit Fluoreszenzfarbstoff werden die Zellen viermal mit Hanks Pufferlösung (1 x HBSS, 20 mM HEPES), welche mit 0.07% Probenecid versetzt ist, gewaschen. Die Testsubstanzen werden in Hanks Pufferlösung, versetzt mit

15 2.5% DMSO, verdünnt. Die Hintergrundfluoreszenz nicht-stimulierter Zellen wird in Gegenwart von Substanz in der 384-Well-Mikrotiterplatte fünf Minuten nach dem letzten Waschschrift im FLIPR³⁸⁴-Gerät (Molecular Devices; Anregungswellenlänge: 488 nm; Emissionwellenlänge: bandpass 510 bis 570 nm) gemessen. Für die Zellstimulation wird MCH in Hanks Puffer mit 0.1% BSA

20 verdünnt, 35 Minuten nach dem letzten Waschschrift zur 384-Well-Zellkulturplatte

pipettiert und die MCH-stimulierte Fluoreszenz anschliessend im FLIPR³⁸⁴ Gerät gemessen.

Datenanalyse:

- 5 1. Messung: Die zelluläre Ca^{2+} -Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10^{-6}M) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.
- 10 2. Messung: Die zelluläre Ca^{2+} -Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10^{-6}M , Signal wird auf 100% normiert) ausgedrückt. Die EC_{50} -Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (definierte Konzentration) werden durch das GraphPad Prism 2.01 Kurvenprogramm graphisch ermittelt. MCH-Antagonisten bewirken in der erstellten
- 15 Graphik eine Rechtsverschiebung der MCH-Stimulationskurve.

Die Inhibition wird pKB -Wert ausgedrückt:

$$\text{pKB} = \log(\text{EC}_{50}(\text{Testsubstanz} + \text{MCH}) / \text{EC}_{50}(\text{MCH}) - 1) - \log c(\text{Testsubstanz})$$

- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, zeigen in den genannten Tests eine MCH-Rezeptor antagonistische Wirkung. Unter Anwendung des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests wird eine antagonistische Aktivität in einem Dosisbereich von etwa 10^{-10} bis 10^{-5} M, insbesondere von 10^{-9} bis 10^{-6} M, erhalten.

25

Folgende IC_{50} Werte wurden mit Hilfe des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests bestimmt:

Verbindung gemäß Beispiel-Nr.	IC_{50} -Wert
1.14	2,1 nM
2.4	3,5 nM
2.12	30,5 nM

Nachfolgend werden Beispiele zu Darreichungsformen beschrieben, worin die Angabe "Wirkstoff" eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen, einschließlich deren Salze bedeutet. Im Falle einer der beschriebenen
5 Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirksubstanzen umfasst der Begriff "Wirkstoff" auch die weiteren Wirksubstanzen.

Beispiel 3

10 Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

	Wirkstoff	1.0 mg
15	Milchzucker	20.0 mg
	Hartgelatinekapseln	<u>50.0 mg</u>
		71.0 mg

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der
20 gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel 4

25 Inhalationslösung für Respimat[®] mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

	Wirkstoff	1.0 mg
30	Benzalkoniumchlorid	0.002 mg
	Dinatriumedetat	0.0075 mg
	Wasser gereinigt ad	15.0 μ l

Herstellungsverfahren:

284/334

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

5 Beispiel 5

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

10	Wirkstoff	0.1	g
	Natriumchlorid	0.18	g
	Benzalkoniumchlorid	0.002	g
	Wasser gereinigt ad	20.0	ml

15 Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel 6

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

20

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

	Wirkstoff	1.0	mg
	Lecithin	0.1	%
25	Treibgas ad	50.0	μl

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit

30 Dosierventil abgefüllt.

Beispiel 7

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

285/334

Zusammensetzung:

	Wirkstoff	1.0 mg
	Natriumchlorid	0.9 mg
	Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
5	Dinatriumedetat	0.05 mg
	Wasser gereinigt ad	0.1 ml

Herstellungsverfahren:

- Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein
10 entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel 8**Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml**15 **Zusammensetzung:**

	Wirksubstanz	5 mg
	Glucose	250 mg
	Human-Serum-Albumin	10 mg
	Glykofurol	250 mg
20	Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

- Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf
25 Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel 9**Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml**30 **Zusammensetzung:**

	Wirksubstanz	100 mg
	Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12 mg
	Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg

286/334

Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	20 ml

5

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

10

Beispiel 10Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz15 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg

20 Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

25 Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

30 Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; in Ampullen abfüllen.

287/334

Beispiel 11Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

5	Wirksubstanz	20 mg
	Lactose	120 mg
	Maisstärke	40 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
	Povidon K 25	18 mg

10

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

15

Beispiel 12Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

20	Wirksubstanz	20 mg
	Maisstärke	80 mg
	Kieselsäure. hochdispers	5 mg
	Magnesiumstearat	2.5 mg

25 Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

30 Beispiel 13Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	50 mg
--------------	-------

288/334

Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad 1700 mg

Herstellung:

- Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen
5 Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte
Formen ausgiessen.

Beispiel 14Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

10

Zusammensetzung:

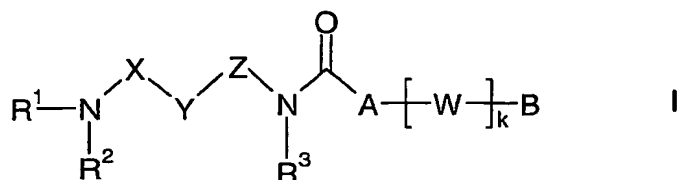
- | | |
|-----------------------------------|-------|
| Wirksubstanz | 10 mg |
| Mannitol | 50 mg |
| Human-Serum-Albumin | 10 mg |
| 15 Wasser für Injektionszwecke ad | 1 ml |

Herstellung:

- Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin
zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen;
20 unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Patentansprüche

1. Carbonsäureamid-Verbindungen der allgemeinen Formel I



5

in der

10 R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenylrest, oder

15 R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8} -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-\text{CH}_2-$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-\text{CH}=\text{N}-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-\text{CH}_2-$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ oder $-\text{NR}^{13}-$ derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander

20 verbunden sind,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und/ oder

25 wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,

30

290/334

- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

5

R^3 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkenyl, C_{3-7} -Cycloalkenyl- C_{1-4} -alkyl-, Phenyl, Phenyl- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-6} -alkyl-, Amino- C_{2-6} -alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{2-6} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-6} -alkyl-,

10

X eine Einfachbindung oder eine C_{1-8} -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

15

20

wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest und/oder jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und/oder

25

wobei die Alkylen-Brücke mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann,

30

Z eine C_{1-4} -Alkylen-Brücke, worin zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, wobei in der Gruppe Z eine $-CH_2$ -Gruppe durch $-O-$ oder $-NR^5-$ ersetzt sein kann,

291/334

wobei ein oder zwei C-Atome der Alkylen-Brücke unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω -(C₁₋₃-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-Rest, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- und/oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₆-Alkyl-Resten substituiert sein können, und/oder

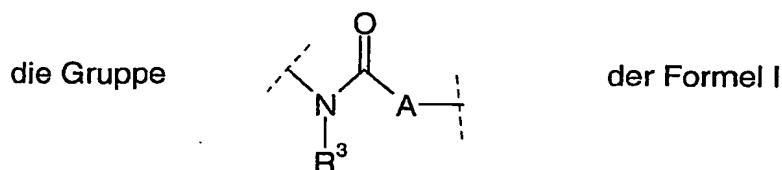
wobei R³ mit Z unter Einschluss des mit R³ verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann,

A, Y unabhängig voneinander eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

wobei R¹ mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder

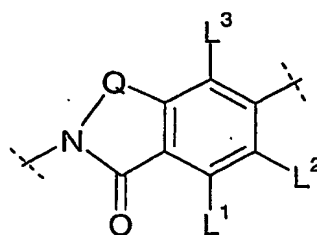
wobei R³ mit Y unter Einschluss der Gruppe Z und des mit R³ und Z verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten, gesättigten oder teilweise ungesättigten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, oder

wobei A und R³ derart miteinander verbunden sein können, dass



eine Gruppe der Teilformel II

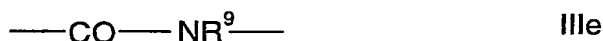
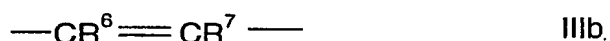
292/334



II

bedeutet und

5 Q eine Gruppe, ausgewählt aus den Teilformeln IIIa bis IIIg



L^1, L^2, L^3 unabhängig voneinander eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen,

10

B C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkynyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-,
 C_{3-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkenyl- oder
 C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkynyl-, worin ein oder mehrere C-Atome
ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy
oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach
mit R^{20} substituiert sein können, oder

15

eine der für Cy angegebenen Bedeutungen, wobei die Bindung
zur Gruppe W oder gegebenenfalls unmittelbar zur Gruppe A
über ein C-Atom des carbocyclischen Teils oder des
gegebenenfalls ankondensierten Phenyl- oder Pyridin-Rings

20

293/334

oder über ein N- oder C-Atom des heterocyclischen Teils erfolgt,

5 wobei für den Fall $k=0$ die Gruppe B mit der Gruppe A über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems oder

10 über zwei gemeinsame, benachbarte Atome unter Ausbildung eines kondensierten, bicyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können,

W
15 eine Einfachbindung, -O-, eine C_{1-4} -Alkylen-, C_{2-4} -Alkenylen, C_{2-4} -Alkinylen, C_{1-4} -Alkylenoxy-, Oxy- C_{1-4} -alkylen-, C_{1-3} -Alkylenoxy- C_{1-3} -alkylen-, Imino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-imino-, Imino- C_{1-4} -alkylen-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-imino- C_{1-4} -alkylen-, C_{1-4} -Alkylen-imino- oder C_{1-4} -Alkylen-N-(C_{1-3} -alkyl)-imino-Gruppe,

20 wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/ oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest und/oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und/oder

25 wobei W in den Bedeutungen Alkylen, Oxyalkylen und Alkylenoxyalkylen mit B in der Bedeutung Cy auch über eine Doppelbindung verbunden sein kann,

k 0 oder 1,

30 Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 5- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,

294/334

- 5
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
 - eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
 - eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,
- 10

wobei die zuvor angeführten 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und

15

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte -CH₂-Gruppen durch eine -CO-, -C(=CH₂)-, -(SO)- oder -(SO₂)-Gruppe ersetzt sein können, und

20

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, N-(C₁₋₄-alkyl)-imino-, Methylen-, (C₁₋₄-Alkyl)-methylen- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

25

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R²¹ substituiert sein können,

30

R⁴, R⁵ unabhängig voneinander eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen,

- 5 $R^6, R^7,$
 R^8, R^9 unabhängig voneinander H, eine C_{1-6} -Alkyl-, ω - C_{1-3} -
 Alkoxy- C_{1-3} -alkyl- oder ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-Gruppe und $R^6,$
 R^7, R^8 unabhängig voneinander auch Halogen,
- R^{11} R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO- oder Cy-,
- 10 R^{12} eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen,
- R^{13} eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen,
- R^{14} Halogen, C_{1-6} -Alkyl, R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO-
15 , R^{15} -O- C_{1-3} -alkyl , R^{15} -O-CO- C_{1-3} -alkyl , $R^{16}R^{17}N$ - C_{1-3} -alkyl ,
 $R^{18}R^{19}N$ -CO- C_{1-3} -alkyl oder Cy- C_{1-3} -alkyl,
- R^{15} H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl,
 Phenyl- C_{1-3} -alkyl oder Pyridinyl,
- 20 R^{16} H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -
 Cycloalkenyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl-,
 ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl-, Amino- C_{1-6} -
 alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{1-6} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-}
25 6-alkyl-,
- R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder
 Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridinyl, Dioxolan-2-yl,
 C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-,
 C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl-,
30 C_{1-3} -Alkylsulfonyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl-,
- R^{18}, R^{19} unabhängig voneinander H oder C_{1-6} -Alkyl,

296/334

- R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, R^{22} - C_{1-3} -alkyl oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,
- 5 R^{21} C_{1-3} -Alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Phenylcarbonyl oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl-,
- 10 R^{22} Pyridinyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy, C_{1-3} -Alkoxy, C_{1-3} -Alkylthio, Carboxy, H-CO-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-sulfinyl-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonylamino-, Amino, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylamino-, Acetyl-amino-, Propionyl-amino-, Phenylcarbonyl-, Phenylcarbonylamino-, Phenylcarbonylmethyl-amino-, Hydroxyalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-,
- 15 Methylenedioxy-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-
- 20

wobei in den Gruppen und Resten A, B, W, X, Y, Z, R^1 bis R^9 und R^{11} bis R^{22} jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder

25 jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können, und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3} -alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Acetyl-amino-, Aminocarbonyl-, CN-,

30 Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -alkylamino- C_{1-3} -alkyl- und Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl- aufweisen und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

297/334

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann, bedeuten,

5 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

10 2. Carbonsäureamid-Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^3 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-6} -alkyl-, Amino- C_{2-6} -alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{2-6} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-6} -alkyl-,

15

B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen, wobei die Bindung zur Gruppe W oder gegebenenfalls unmittelbar zur Gruppe A über ein C-Atom des carbocyclischen Teils oder des gegebenenfalls ankondensierten Phenyl- oder Pyridin-Rings oder über ein N- oder C-Atom des heterocyclischen Teils erfolgt,

20

wobei für den Fall $k=0$ die Gruppe B mit der Gruppe A über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems oder

25

über zwei gemeinsame, benachbarte Atome unter Ausbildung eines kondensierten, bicyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können,

30

R^{15} H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Phenyl oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl-,

298/334

R¹⁷ eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Dioxolan-2-yl, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-,

5

R²² Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkylthio, Carboxy, C₁₋₃-Alkylcarbonyl, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfinyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Amino, C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino, Acetyl-amino-, Propionylamino-, Phenylcarbonyl-, Phenylcarbonyl-amino-, Phenylcarbonylmethylamino-, Hydroxyalkylamino-carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonyl-amino- oder Alkylaminocarbonylamino-,

10

15

wobei in den Gruppen A, B, W, X, Y, Z, R¹ bis R⁹ und R¹¹ bis R²² jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können, und

20

wobei die Gruppen A, W, X, Y, Z, R¹, R², R⁴ bis R⁹, R¹¹ bis R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁸ bis R²¹ und k die Bedeutung gemäß Anspruch 1 aufweisen, und

25

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann, bedeuten,

30

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

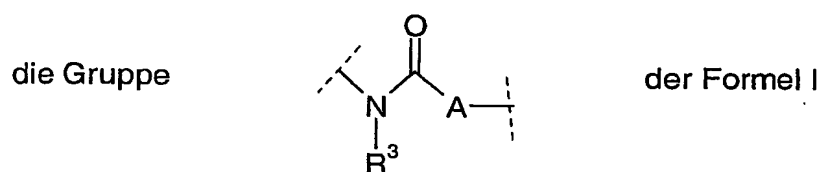
299/334

3. Carbonsäureamid-Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A eine der für Cy in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist.

5

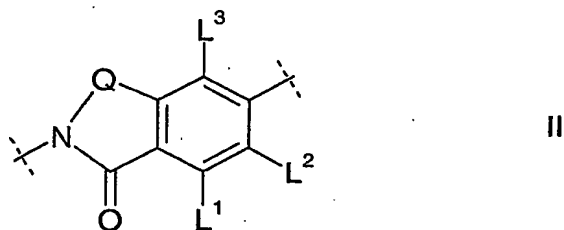
4. Carbonsäureamid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

A und R³ derart miteinander verbunden sind, dass



10

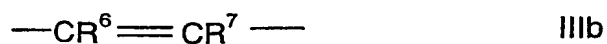
eine Gruppe der Teilformel II



15

bedeutet und

Q eine Gruppe, ausgewählt aus den Teilformeln IIIa bis IIIg





IIIg

bedeutet, und

L¹, L², L³, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

5

5. Carbonsäureamid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R¹, R² unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl, ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₂₋₄-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl-, Phenyl oder Phenyl-C₁₋₃-alkyl- bedeuten,

10

15 wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

20 wobei der Phenylrest ein- oder mehrfach mit dem in Anspruch 1 definierten Rest R¹² und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann.

25

6. Carbonsäureamid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ und R² derart eine Alkylen-Brücke gemäß Anspruch 1 bilden, dass R¹R²N- eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridine, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepinyl, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepine, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R¹³ substituiert sein kann, Morpholin und Thiomorpholin bildet,

30

wobei gemäß Anspruch 1 ein- oder mehrere H-Atome durch R¹⁴ ersetzt sein können, und/ oder die in der in Anspruch 1 angegebenen Weise mit

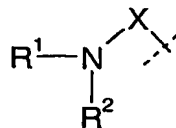
einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann,

wobei R^{13} , R^{14} und Cy die in Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung besitzen.

5

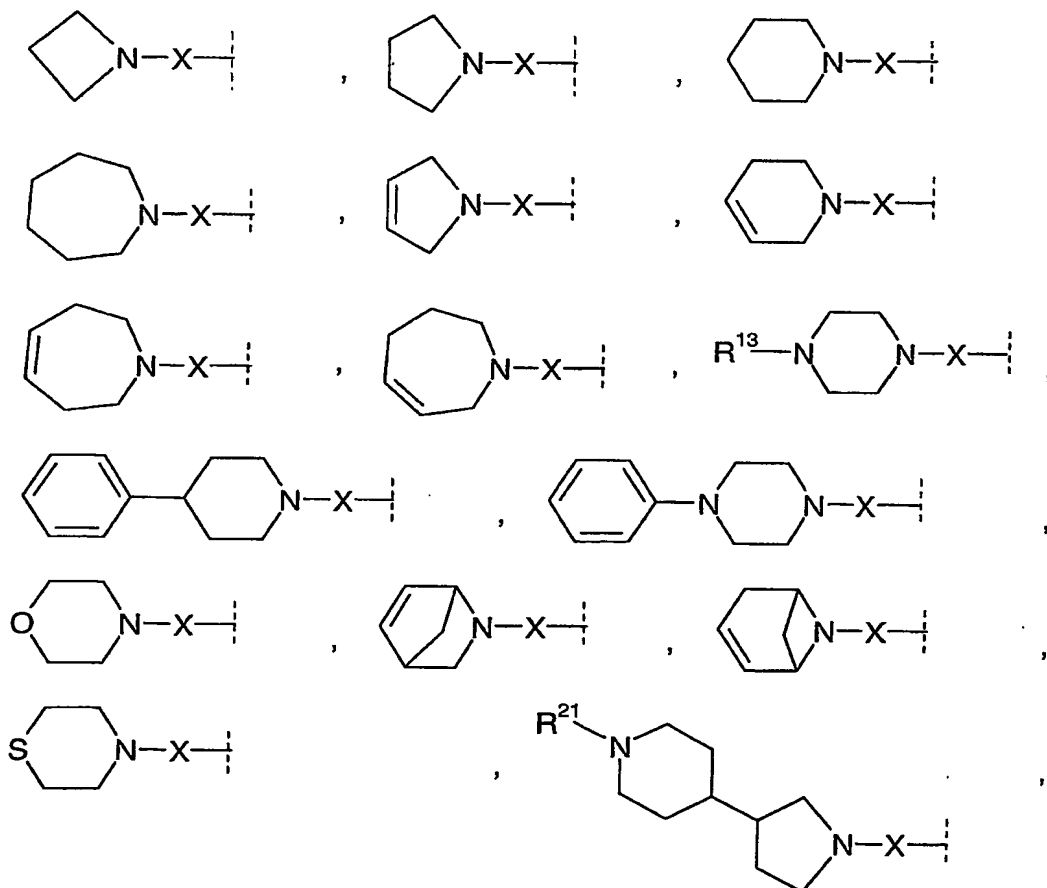
7. Carbonsäureamid-Verbindungen gemäß Anspruch 6, dadurch

gekennzeichnet, dass die Gruppe

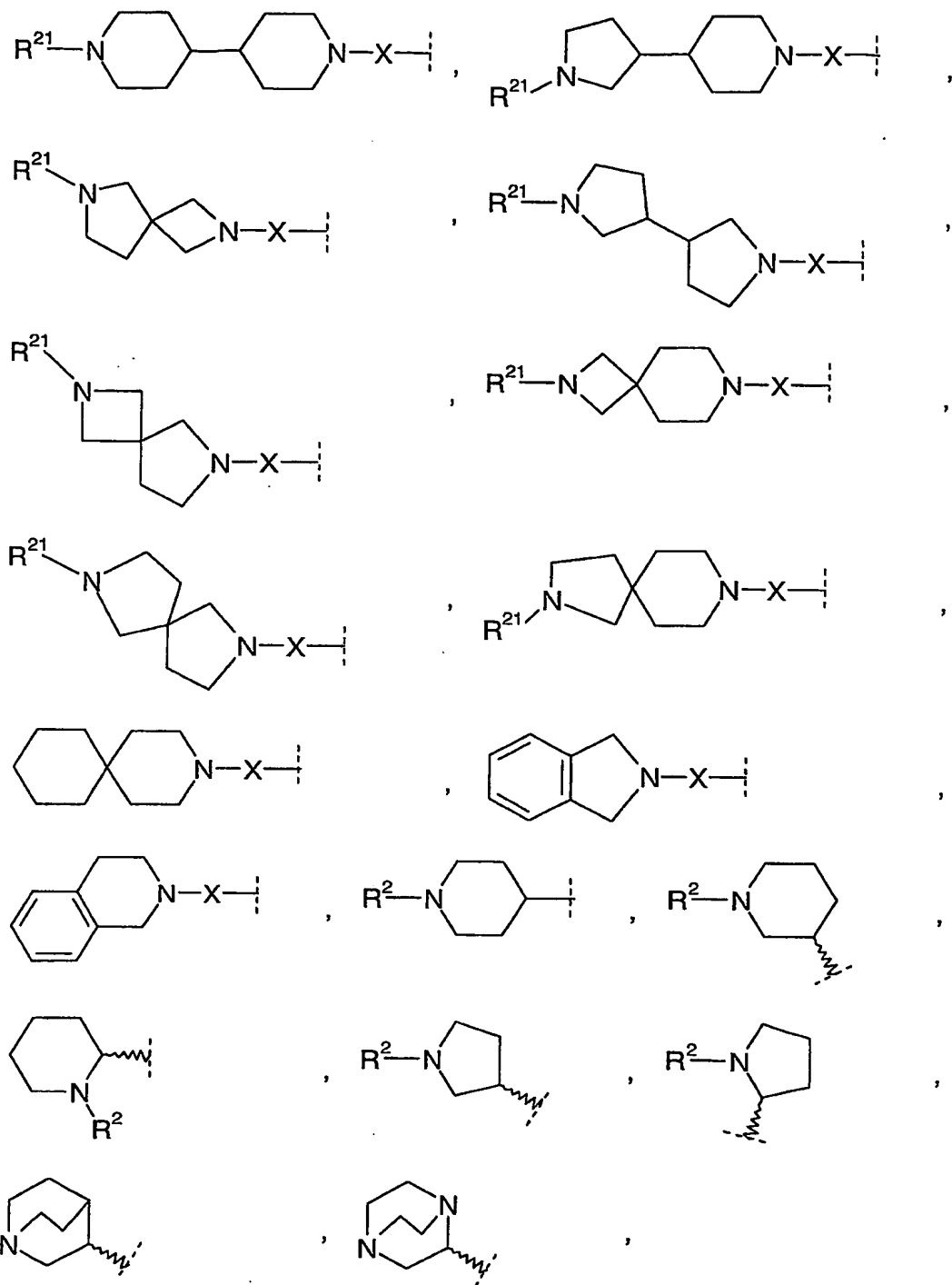


10

eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln besitzt



302/334



worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus durch R^{14} ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines

Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

worin R^{13} , R^{14} , R^{20} , R^{21} und X die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen besitzen.

5

8. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass X eine Einfachbindung oder eine unverzweigte Brücke ausgewählt aus C_{1-6} -Alkylen, C_{2-6} -Alkenylen, C_{2-6} -Alkinylen, C_{1-6} -Alkylenoxy, Carbonyl, Carbonyl- C_{1-6} -Alkylen oder C_{1-6} -Alkylen-amino-, worin die Aminogruppe mit R^4 substituiert sein kann, bedeutet,
- wobei ein oder zwei C-Atome wie in Anspruch 1 angegeben substituiert sein können und/oder die Alkylen-Brücke mit R^1 wie in Anspruch 1 angegeben verbunden sein kann.

10

15

9. Carbonsäureamid-Verbindungen nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass X eine Einfachbindung, Carbonyl oder eine Alkylen-Brücke ausgewählt aus Methylen, 1,2-Ethylen, 1,3-Propylen und 1,4-Butylen bedeutet,
- worin ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest und/oder jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und
- wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

20

25

30

10. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass Z Methylen, 1,2-

304/334

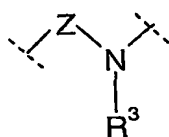
Ethylen, 1,3-Propylen, 1,4-Butylen, Methylenoxy, 1,2-Ethylenoxy, 1,3-Propylenoxy oder 1,4-Butylenoxy bedeutet,

worin ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest und/oder jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

wobei R^3 mit Z unter Einschluss des mit R^3 verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann.

11. Carbonsäureamid-Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass Z ausgewählt ist aus der Gruppe der Brücken $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$ und $-CH_2-O-$ oder dass Z derart mit R^3 verbunden ist, dass die Gruppe der Teilformel



eine Bedeutung ausgewählt aus 1,3-Pyrrolidinylen,

1,3-Piperidinylen, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1,3-ylen und 3-Hydroxy-1,3-piperidinylen besitzt.

12. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxy-n-propyl und 2-Hydroxy-1-methyl-ethyl, wobei in den genannten Gruppen

ein, zwei oder drei H-Atome durch F ersetzt sein können, oder ausgewählt ist aus der Gruppe H, Amino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₂₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-.

- 5
13. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen 1,2-Cyclopropylen, 1,3-Cyclobutylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,3-Cyclopentenylen, 1,3- und 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen, 1,3- und 1,4-Cyclohexenylen, 1,4-Cycloheptylen, 1,4-Cycloheptenylen, 1,3-Pyrrolidinylen, 1,3-Pyrrolinylen, 1,3-Pyrrolylen, 1,4-Piperidinylen, 1,4-Tetrahydropyridinylen, 1,4-Dihydropyridinylen, 2,4- und 2,5-Pyridinylen oder 1,4-Piperazinylen,
- 10

15 wobei die zuvor angeführten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können,

20 wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R²¹ substituiert sein können,

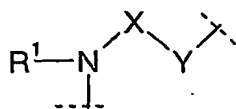
25 wobei R¹ mit Y und/oder R³ mit Y wie in Anspruch 1 angegeben verbunden sein kann, und

R¹, R³, R²⁰ und R²¹ die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

30

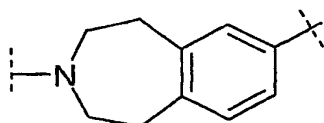
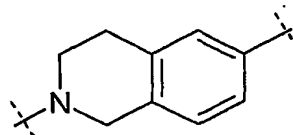
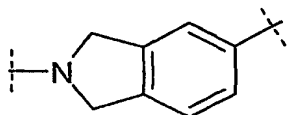
14. Carbonsäureamid-Verbindungen nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ mit Y derart verbunden ist, dass die Gruppe der

Teilformel



eine Bedeutung ausgewählt aus den folgenden

Teilformeln



besitzt.

5

15. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1, 2, 3 und 5 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen 1,2-Cyclopropylen, 1,3-Cyclobutyl, 1,3-Cyclopentyl, 1,3-Cyclopentenyl, 1,3- und 1,4-Cyclohexyl, 1,3- und 1,4-Phenyl, 1,3- und 1,4-Cyclohexenyl, 1,4-Cycloheptyl, 1,4-Cycloheptenyl, 1,3-Pyrrolidinyl, 1,3-Pyrrolinyl, 1,3-Pyrrolyl, 1,4-Piperidinyl, 1,4-Tetrahydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, 2,4- und 2,5-Pyridinyl, 1,4-Piperazinyl; 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-2,7-diyl und 8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3,8-diyl,

wobei die zuvor angeführten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle eines Phenylrings auch

zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können, und

R^{20} , R^{21} und Y die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

- 5
16. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe B ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexanonyl, Cyclohexenyl, Phenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Aziridinyl, Azetidiny, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Pyrrolyl, Piperidinyl, Tetrahydropyridinyl, Dihydropyridinyl, Pyridinyl, Azepanyl, Piperazinyl, 1H-Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolinyl, Benzoimidazolyl, Isochinolinyl, Furanyl und Thienyl,
- 10
- 15

wobei die Bindung zur Gruppe W oder gegebenenfalls unmittelbar zur Gruppe A über ein C-Atom des carbocyclischen Teils oder des gegebenenfalls ankondensierten Phenyl- oder Pyridin-Rings oder über ein N- oder C-Atom des heterocyclischen Teils erfolgt,

20

oder B zusammen mit der über eine Doppelbindung verbundenen Gruppe W ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclopentyliden-methyl, Cyclohexyliden-methyl und Cyclohexanon-4-yliden-methyl, und

25

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können, und

30

R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

17. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass

5 die Gruppe B ausgewählt ist aus der Gruppe C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkenyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkynyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit
10 R²⁰ substituiert sein können, und

W eine Einfachbindung, -O-, eine C₁₋₄-Alkylen-, C₂₋₄-Alkenylen, C₂₋₄-Alkinylen, C₁₋₄-Alkylenoxy-, Oxy-C₁₋₄-Alkylen-, C₁₋₃-Alkylen-oxy-C₁₋₃-Alkylen-, Imino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-, Imino-C₁₋₄-Alkylen-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-C₁₋₄-Alkylen-, C₁₋₄-Alkylen-imino- oder C₁₋₄-Alkylen-N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-Gruppe bedeutet, wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig
15 voneinander mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/ oder C₁₋₃-Alkoxy-Rest und/oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₄-Alkyl-Resten substituiert sein können, und
20 und

k 0 oder 1 bedeutet und

R²⁰ die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen aufweist.
25

18. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass k=0 und die Gruppe A mit der Gruppe B über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines
30 spirocyclischen Ringsystems verbunden ist,

wobei die Gruppe A eine gesättigte 5- bis 7-gliedrige und die Gruppe B eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige carbo- oder heterocyclische Gruppe bedeuten, und

wobei die heterocyclischen Gruppen jeweils ein N-, O- oder S-Atom aufweisen, und wobei an eine 5- bis 7-gliedrige Gruppe B über zwei benachbarte C-Atome einen Phenyl- oder Pyridin-Ring ankondensiert sein kann, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines ankondensierten Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können, wobei R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen besitzen.

19. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass $k=0$ und die Gruppe B mit der Gruppe A über zwei gemeinsame, benachbarte Atome unter Ausbildung eines kondensierten, bicyclischen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen, 8- bis 12-gliedrigen carbo- oder heterocyclischen Ringsystems verbunden ist,

wobei das heterocyclische Ringsystem ein oder mehrere gleiche oder verschiedene Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S aufweist, und

wobei das bicyclische Ringsystem ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines ankondensierten Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein kann, wobei R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen besitzen.

20. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass W eine Einfachbindung, $-CH_2-$ oder $-CH=$ ist.

310/334

21. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

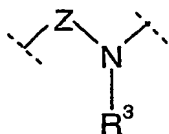
5 Y, A unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen 1,4-Phenylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,4-Cyclohexenylen, 1,4-Piperidinylen, 1,2,3,6-tetrahydro-
pyridin-1,4-ylen, 2,5-Pyridinylen und 1,4-Piperazinylen, wobei A
auch mit R^3 gemäß Anspruch 3 verbunden sein kann, und
10 wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein
können,

15 B Phenyl oder Cyclohexyl, wobei die genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit R^{20} und/oder der Phenylring zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können, wobei R^{20} die in
Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen besitzt, und

20 W eine Einfachbindung, $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{}$ ist, und

Z $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,
25 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{O}-$ bedeutet oder

derart mit R^3 verbunden ist, dass die Gruppe der Teilformel

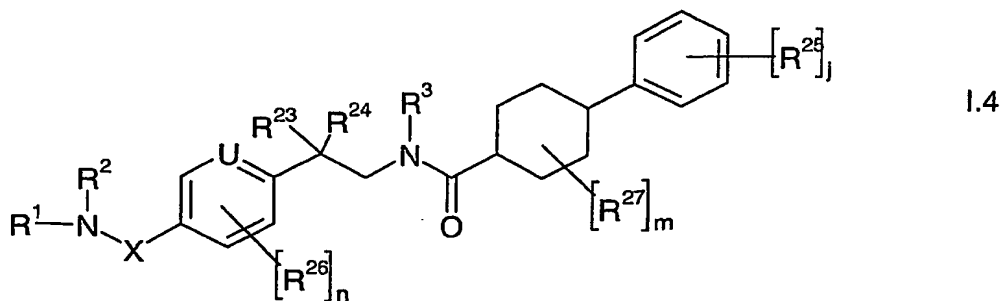
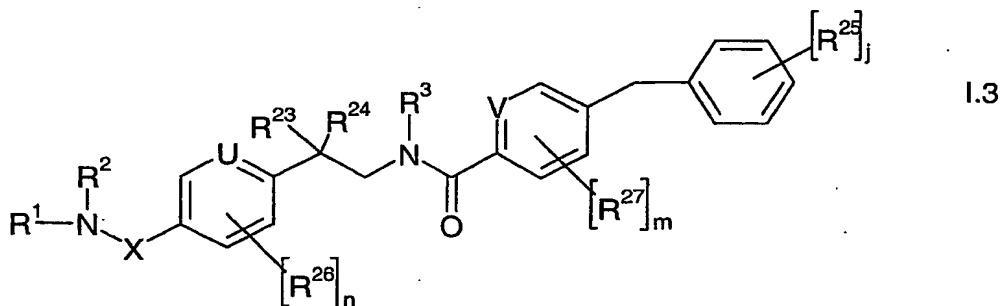
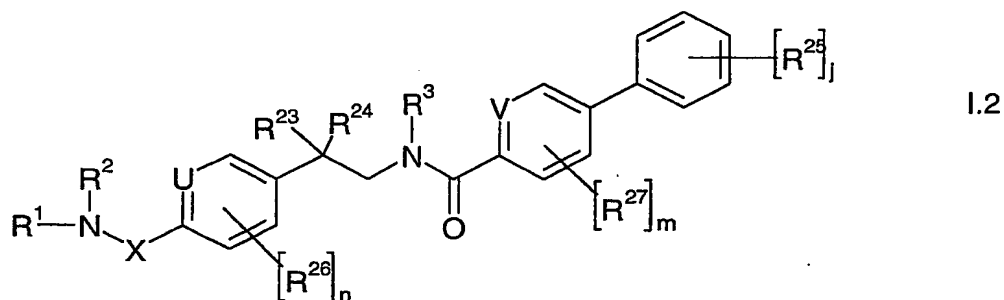
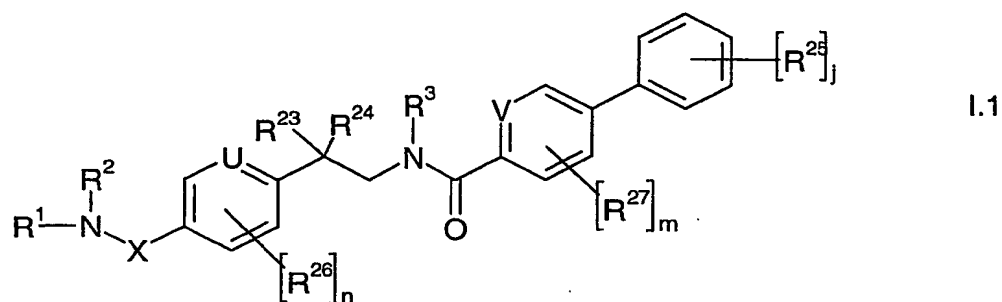


der Formel I gemäß Anspruch 1 eine Bedeutung

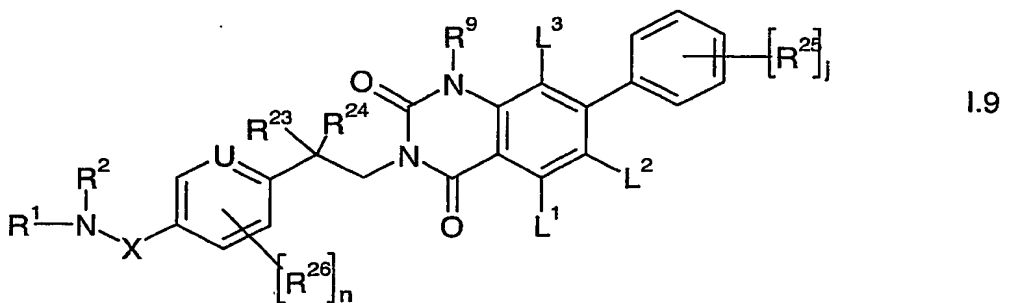
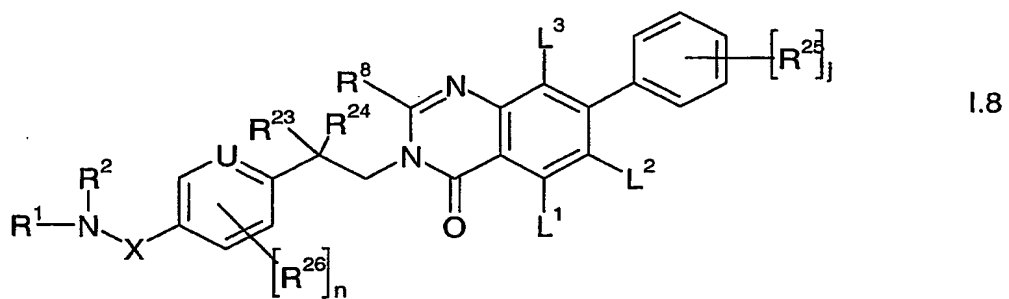
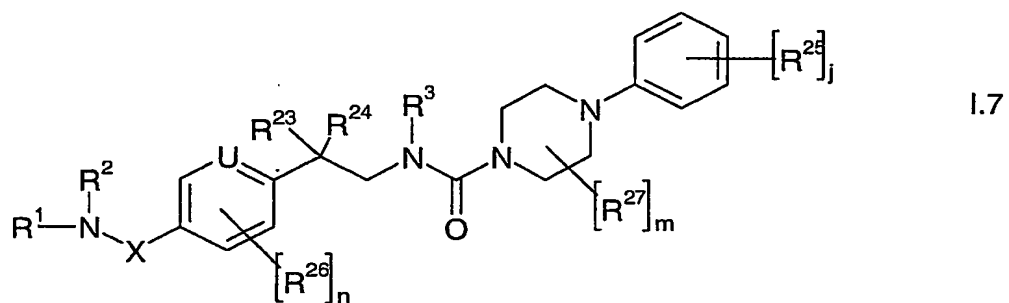
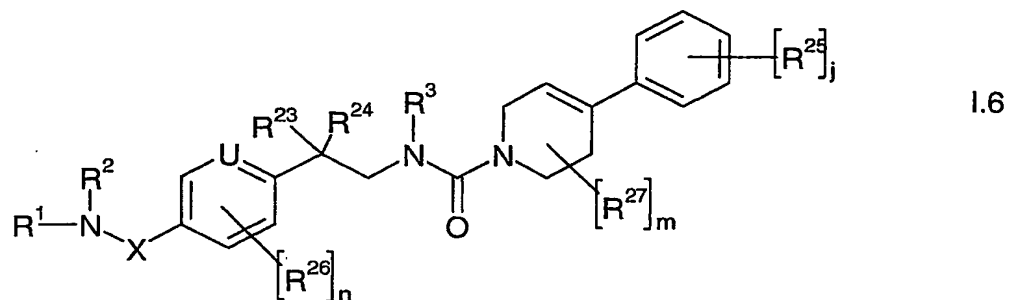
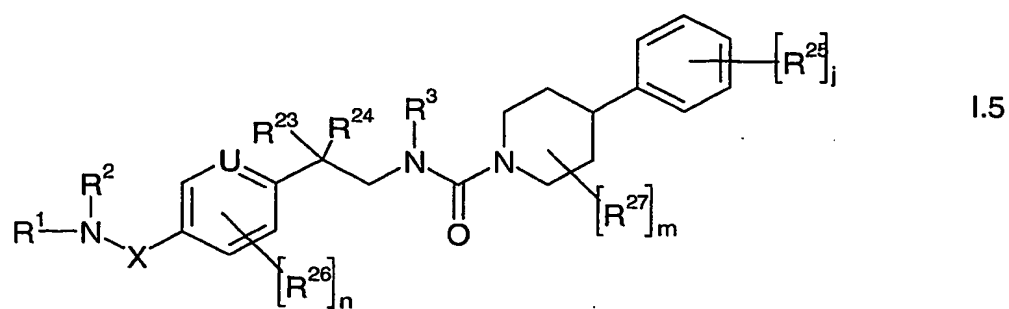
ausgewählt aus 1,3-Pyrrolidinylen und 1,3-Piperidinylen besitzt
und

R^3 , R^{20} und R^{21} die in den Ansprüchen 1, 2 und/oder 12 genannten Bedeutungen besitzen.

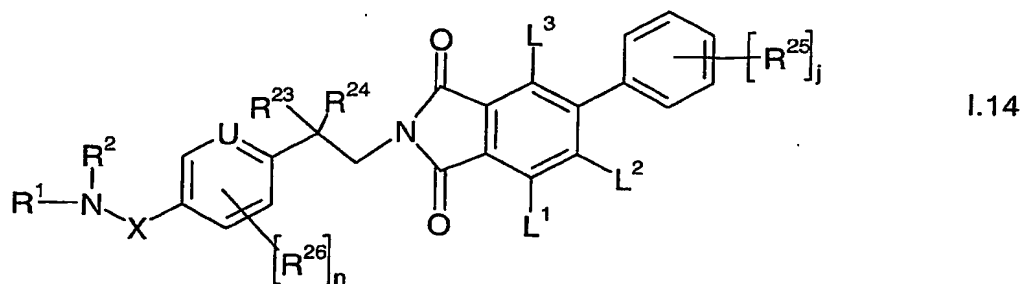
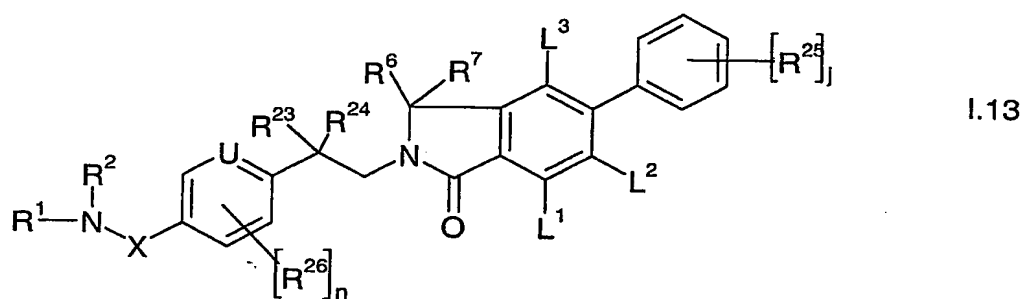
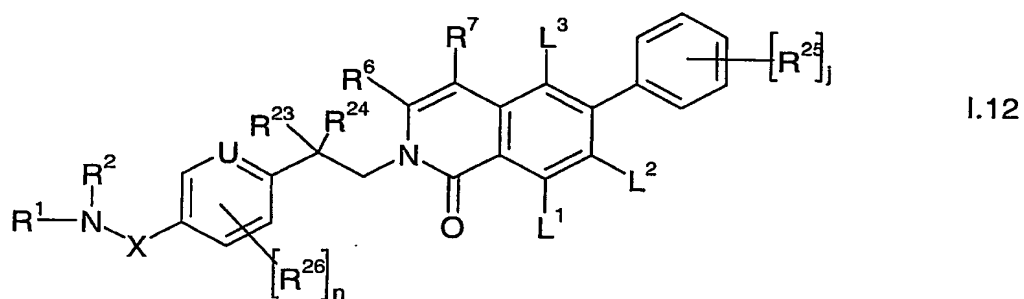
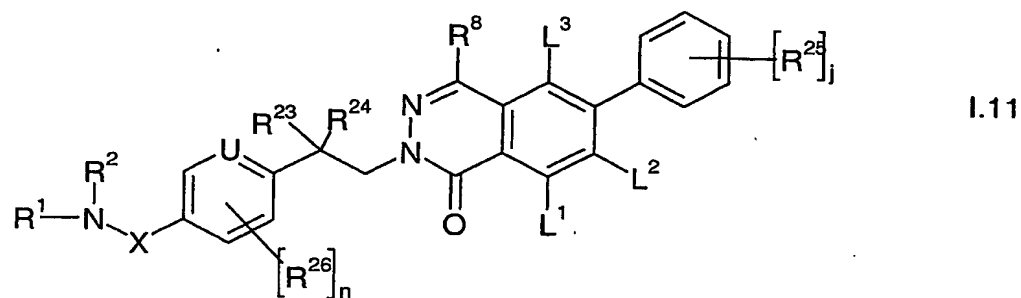
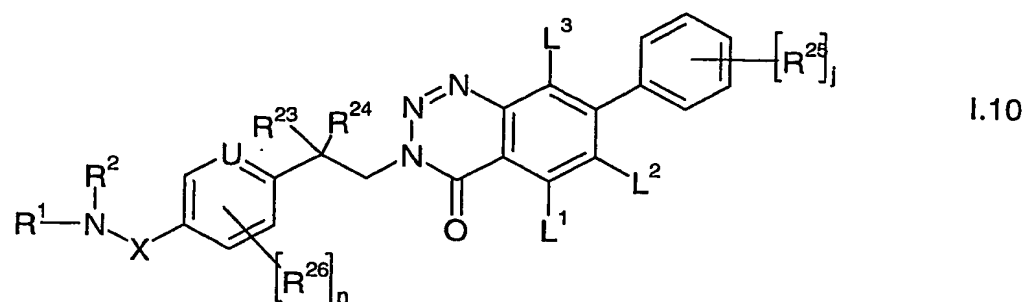
- 5 22. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche ausgewählt aus der Gruppe der Formeln I.1 bis I.14



312/334



313/334



314/334

worin

U, V unabhängig voneinander C oder N,

5 R^{23} , R^{24} unabhängig voneinander H, F, Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, iso-Propyl oder n-Propyl bedeuten,

wobei in den Formeln I.1 bis I.6 R^{24} derart mit R^3 verbunden sein

kann, dass die Gruppe der Teilformel



10 eine Bedeutung ausgewählt aus 1,3-Pyrrolidinylen und 1,3-Piperidinylen besitzt, und

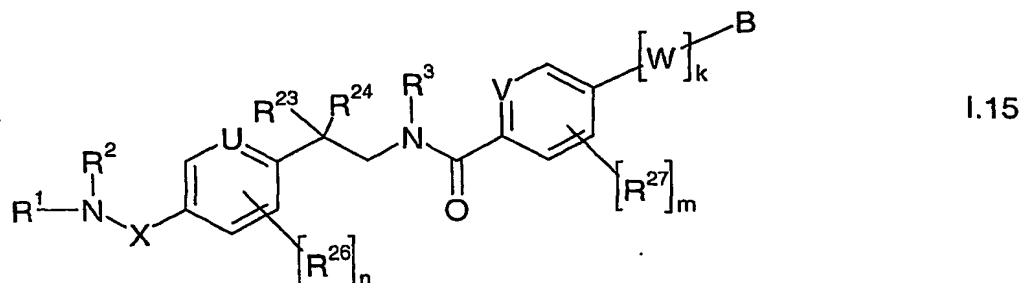
15 R^{25} ,
 R^{26} , R^{27} unabhängig voneinander eine der für R^{20} gemäß Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen oder im Falle einer Phenylgruppe auch einfach Nitro, wobei mehrfach vorkommende Reste R^{25} , R^{26} , R^{27} gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können, und

20 j 0, 1, 2, 3 oder 4 ist und

m, n unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 und

25 L^1 , L^2 , L^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{20} und X die in den Ansprüchen 1, 2, 5 bis 9 und/oder 12 angegebenen Bedeutungen besitzen.

23. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, gekennzeichnet durch die Formel I.15



worin

B ausgewählt ist aus der Gruppe C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkenyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkynyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit R²⁰ substituiert sein können, und

W eine Einfachbindung, -O-, eine C₁₋₄-Alkylen-, C₂₋₄-Alkenylen-, C₂₋₄-Alkynylen-, C₁₋₄-Alkylenoxy-, Oxy-C₁₋₄-Alkylen-, C₁₋₃-Alkylenoxy-C₁₋₃-Alkylen-, Imino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-, Imino-C₁₋₄-Alkylen-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-C₁₋₄-Alkylen-, C₁₋₄-Alkylen-imino- oder C₁₋₄-Alkylen-N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-Gruppe bedeutet, wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/ oder C₁₋₃-Alkoxy-Rest und/oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₄-Alkyl-Resten substituiert sein können, und

k 0 oder 1 bedeutet und

U, V, R²³, R²⁴, R²⁶, R²⁷, m, n, L¹, L², L³, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R²⁰ und X die in Anspruch 22 angegebenen Bedeutungen besitzen.

24. Carbonsäureamid-Verbindungen nach Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, dass U und V jeweils C-Atom bedeuten.
- 5 25. Carbonsäureamid-Verbindungen gemäß Anspruch 21, 22, 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, dass
- 10 R^1, R^2 unabhängig voneinander eine Bedeutung gemäß Anspruch 5 und/oder 6 und
- R^3 eine Bedeutung gemäß Anspruch 12 und
- X eine Bedeutung gemäß Anspruch 8 oder 9 besitzen,
- 15 wobei die Gruppe R^1R^2N-X - auch eine Bedeutung gemäß Anspruch 7 besitzen kann.
- 20 26. Carbonsäureamid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 21 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass X $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ oder $-C(CH_3)_2-$ ist.
- 25 27. Carbonsäureamid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 21 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass
- $R^{25},$
 R^{26}, R^{27} unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy, im Falle einer Substitution einer Phenylgruppe auch einfach Nitro, wobei mehrfach vorkommende Reste R^{25}, R^{26}, R^{27} gleiche oder verschiedene
- 30

Bedeutungen aufweisen können, und

j 0, 1 oder 2 ist, und

5 m, n unabhängig voneinander 0 oder 1 sind.

28. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der
vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R⁶, R⁷, R⁸ und/oder
10 R⁹ unabhängig voneinander H, Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, iso-Propyl
oder n-Propyl, im Falle R⁶, R⁷ auch F bedeuten.

29. Carbonsäureamid-Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 ausgewählt aus
15 der Gruppe der Formeln

- (1) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (2) 3-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-*p*-tolyl-3*H*-chinazolin-4-on
- (3) 3-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-(4-trifluormethyl-phenyl)-3*H*-chinazolin-4-on
- (4) 7-(4-Methoxy-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (5) 7-(3,4-Dichlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (6) 7-(4-Fluor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (7) 7-(4-Ethyl-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (8) 2-Methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-3*H*-chinazolin-4-on

- (9) 2-Methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-*p*-tolyl-3*H*-chinazolin-4-on
- (10) 7-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (11) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-1*H*-chinazolin-2,4-dion
- (12) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-((*S*)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-chinazolin-4-on
- (13) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (14) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (15) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (16) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazin-4-on
- (17) 5-(4-Fluor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-isoindole-1,3-dion
- (18) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (19) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (20) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (21) 4'-Methoxy-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (22) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-amid

- (23) 4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (24) 4-Methylphenyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (25) 4-(4-Chlor-phenyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (26) 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (27) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amid
- (28) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-amid
- (29) 4-Cyclohexyl-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (30) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(3-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (31) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-3*H*-chinazolin-4-on
- (32) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amid
- (33) 7-(3-Methoxy-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (34) 4-(4-Oxo-cyclohexyl)-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (35) 4-Cyclohexyl-1-cyclohexylcarbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (36) 4-Benzyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

- (37) 4-Cyclohexyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (38) 4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (39) 4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (40) 4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (41) 4-Phenyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (42) (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-methanon
- (43) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amid
- (44) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethyl]-amid
- (45) 4-Benzyl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (46) 4-(4-Oxo-cyclohexylidenmethyl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (47) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(2-fluor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (48) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
- (49) 4-Piperidin-1-yl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (50) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-on

- (51) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-chinazolin-4-on
- (52) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(3-aza-spiro[5.5]undec-3-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazin-4-on
- (53) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-chinazolin-4-on
- (54) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-(2-{4-[4-(pyridin-2-yloxy)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-ethyl)-3*H*-chinazolin-4-on
- (55) 6-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-2*H*-isochinolin-1-on
- (56) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(3-brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (57) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(3-methyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (58) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(1-ethyl-piperidin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (59) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (60) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (61) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (62) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure (2-{4-[(diisopropylamino)-methyl]-phenyl}-ethyl)-amid
- (63) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[3-brom-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (64) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(2-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

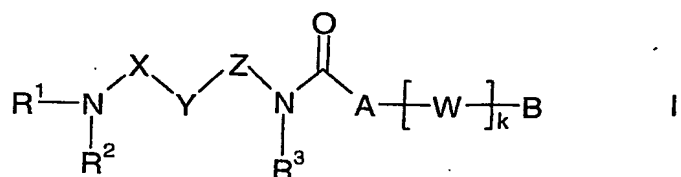
- (65) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (66) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-brom-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (67) 4-Pent-1-ynyl-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (68) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-ethyl]-amid
- (69) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(1-pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-ethyl]-amid
- (70) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-nitro-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (71) 2',4'-Dichlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (72) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(3-amino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (73) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(2-aminomethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (74) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure{2-[4-(2-methyl-2,6-diaza-spiro[3.4]oct-6-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (75) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yl)-ethyl]-amid
- (76) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(3-ethyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (77) 4'-Brom-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (78) 4-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

- (79) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (80) 4'-Brom-3-fluor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[3-brom-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (81) 4'-Chlor-2-fluor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (82) 4'-Ethyl-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (83) [1-(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-tert-butylester
- (84) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(2-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (85) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (86) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure (2-{4-[(cyclopropylmethyl-amino)-methyl]-phenyl}-ethyl)-amid
- (87) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (88) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-{[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-phenyl)-ethyl]-amid
- (89) [1-(4-{2-[(4'-Chlor-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester
- (90) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(2,6-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (91) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-azetidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (92) 3,4'-Dichloro-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

- (93) 4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (94) 4'-Chlor-3-fluor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (95) 2'-Fluor-4'-chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (96) 5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (97) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid
- (98) 4'-Brom-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (99) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure {2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

30. Carbonsäureamid-Verbindungen nach Anspruch 29 ausgewählt aus der Gruppe der Formeln (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (47) und (50) bis (99).

31. Verfahren zur Herstellung von Carbonsäureamid-Verbindungen der Formel I

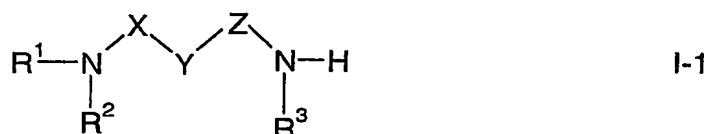


15 worin A, B, W, X, Y, Z, R¹, R², R³ und k eine der in den Ansprüchen 1 bis

28 angegebenen Bedeutungen aufweisen, bei dem im

Fall A eines nicht mit der Gruppe A verbundenen Rests R^3 :

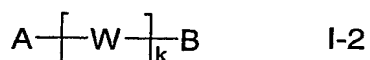
- 5 a) für den Fall, dass A eine über ein Stickstoffatom mit der Carbonsäureamid-Gruppe verbundene Stickstoff-heterocyclische Gruppe, die neben dem Stickstoffatom auch ein oder weitere Heteroatome ausgewählt aus N, O und S aufweisen kann, bedeutet, mindestens eine Amin-Verbindung der Formel I-1



10

worin R^1 , R^2 , R^3 , X, Y und Z die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,

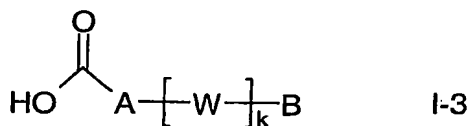
- 15 mit CDT (1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)) und mindestens einer sekundären Amin-Verbindung der Formel I-2



worin A, B, W und k die zuvor angegebenen Bedeutungen besitzen und die Gruppe A die sek. Amin-Funktion aufweist,

- 20 in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart mindestens einer Base umgesetzt wird, und

- b) für die übrigen Fälle mindestens eine Carbonsäure-Verbindung der Formel I-3

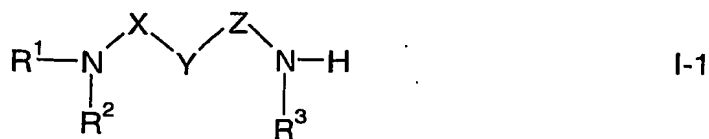


25

worin A, B, W und k die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit TBTU (2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-

tetrafluoroborat) und mindestens einer Amin-Verbindung der Formel I-1



worin R^1 , R^2 , R^3 , X, Y und Z die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,

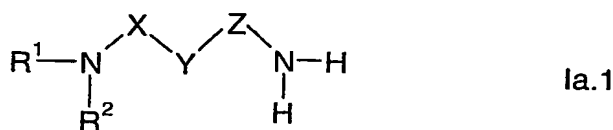
5

in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart mindestens einer Base umgesetzt wird, und im

Fall B eines mit der Gruppe A verbundenen Rests R^3 :

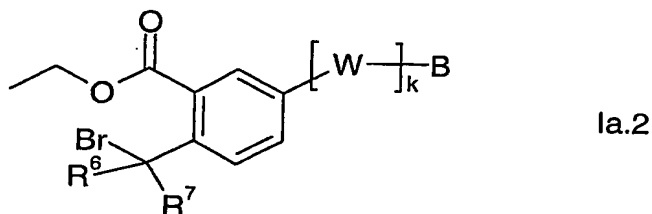
10

a) für den Fall einer die Bedeutung $-\text{CR}^6\text{R}^7-$ (IIIa) aufweisenden Gruppe Q, wobei R^6 und R^7 wie zuvor definiert sind, eine Amin-Verbindung der Formel Ia.1



15

in der R^1 , R^2 , X, Y und Z die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einem o-Brommethyl-benzoesäurester-Derivat der Formel Ia.2



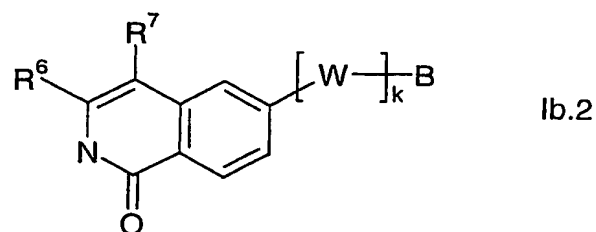
20

in der R^6 , R^7 , W, B und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, umgesetzt wird,

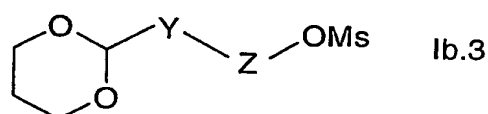
25

b) für den Fall einer die Bedeutung $-\text{CR}^6=\text{CR}^7-$ (IIIb) aufweisenden Gruppe Q, worin R^6 und R^7 wie zuvor definiert sind, ein Isochinolinon-Derivat der

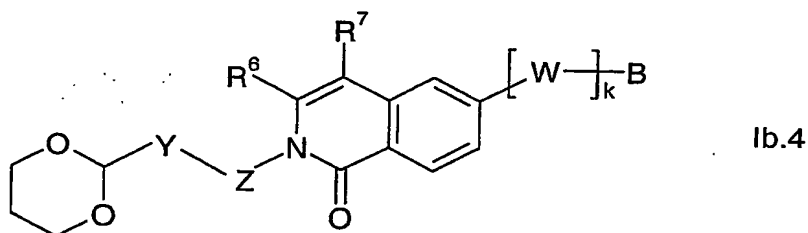
Formel Ib.2



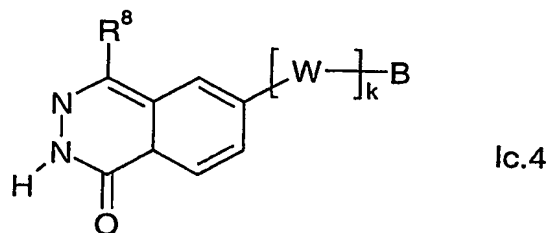
- 5 in der R^6 , R^7 , W, B und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einer elektrophilen Verbindung der Formel Ib.3



- 10 in der Y und Z die angegebenen Bedeutungen aufweisen und OMs eine geeignete Abgangsgruppe, vorzugsweise Mesylat, bedeutet, zu einem Isochinolin-Derivat der Formel Ib.4

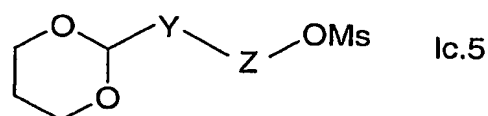


- 15 in der R^6 , R^7 , W, B, Y, Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, umgesetzt und das Isochinolin-Derivat der Formel Ib.4 weiter nach bekannten Verfahren zu der Verbindung der Formel I derivatisiert wird,
- 20 c) für den Fall einer die Bedeutung $-N=CR^8-$ (IIlc) aufweisenden Gruppe Q, in der R^8 wie zuvor definiert ist, ein Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.4



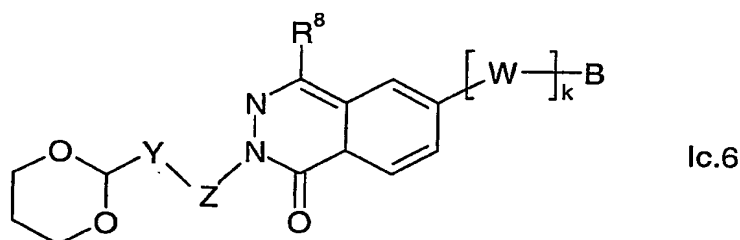
in der R^8 , W, B und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einer elektrophilen Verbindung der Formel Ic.5

5



in der Y und Z die angegebenen Bedeutungen aufweisen und OMs eine Abgangsgruppe, vorzugsweise Mesylat, bedeutet, zu einem Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.6

10

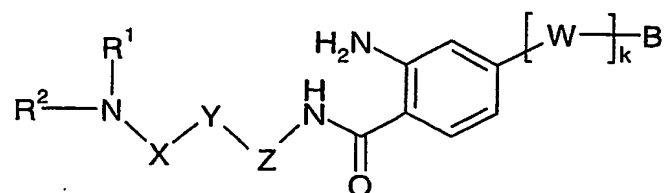


in der R^8 , W, B, Y, Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, umgesetzt wird, und das so erhaltene Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.6 weiter nach bekannten Verfahren zu der Verbindung der Formel I, in der Q $-N=CR^8-$ (IIIc) bedeutet, derivatisiert wird,

15

d) für den Fall einer die Bedeutung $-N=N-$ (IIId) aufweisenden Gruppe Q ein o-Amino-benzamid-Derivat der Formel Id.1

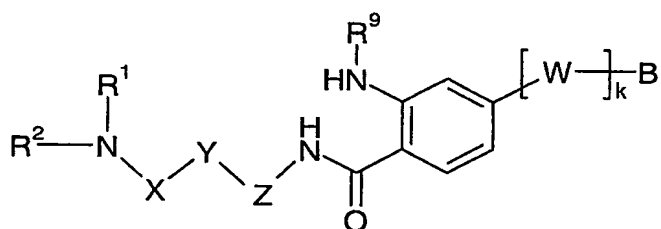
20



Id.1

in der R^1 , R^2 , W , B , X , Y , Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, in Gegenwart einer geeigneten Nitrit-Verbindung und einer Säure zu der Verbindung der Formel I, in der Q -N=N- bedeutet, umgesetzt wird,

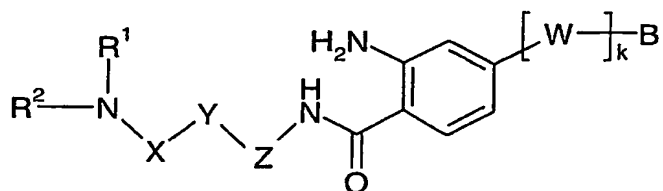
e) für den Fall einer die Bedeutung $-\text{CO}-\text{NR}^9$ - (IIIe) aufweisenden Gruppe Q , in der R^9 wie zuvor definiert ist, ein o-Amino-benzamid-Derivat der Formel Ie.1



Ie.1

in der R^1 , R^2 , R^9 , W , B , X , Y , Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, in Gegenwart von CDI (Carbonyldiimidazol) zu der Verbindung der Formel I, in der Q $-\text{CO}-\text{NR}^9$ - bedeutet, umgesetzt wird,

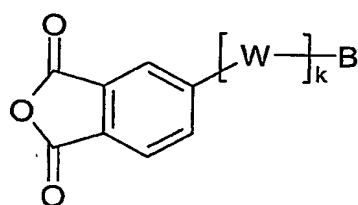
f) für den Fall einer die Bedeutung $-\text{CR}^8=\text{N}-$ (IIIf) aufweisenden Gruppe Q , in der R^8 wie zuvor definiert ist, ein o-Amino-benzamid-Derivat der Formel If.1



If.1

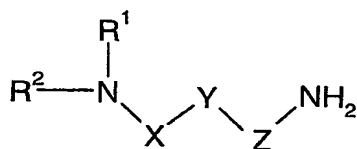
in der R^1 , R^2 , W, B, X, Y, Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einer Carbonsäure $R^8\text{COOH}$ mit der angegebenen Bedeutung für R^8 und/oder eines entsprechenden aktivierten Carbonsäurederivats zu dem Chinazolinon-Derivat der Formel I, in der Q - $\text{CR}^8=\text{N}$ - bedeutet, umgesetzt wird,

g) für den Fall einer die Bedeutung -CO- (IIIg) aufweisenden Gruppe Q ein Isobenzofurandion-Derivat der Formel Ig.2



Ig.2

in der W, B und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einem Amin der Formel Ig.1



Ig.1

in der R^1 , R^2 , X, Y und Z die angegebenen Bedeutungen aufweisen, zu der Verbindung der Formel I, in der Q -CO- bedeutet, umgesetzt wird.

32. Physiologisch verträgliche Salze der Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30.

33. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Carbonsäureamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 32 neben gegebenenfalls einem oder mehreren

physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

- 5 34. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Carbonsäureamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 32 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
- 10 35. Verwendung mindestens einer Carbonsäureamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 32 zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.
- 15 36. Verwendung mindestens einer Carbonsäureamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 32
zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers.
- 20
- 25 37. Verwendung mindestens einer Carbonsäureamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 32 zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität.
- 30 38. Verwendung mindestens einer Carbonsäureamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 32 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

39. Verwendung mindestens einer Carbonsäureamid-Verbindung nach einem
oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/ oder eines Salzes gemäß
Anspruch 32 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe
und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder
Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Bulimie nervosa,
Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.
40. Verwendung mindestens einer Carbonsäureamid-Verbindung nach einem
oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/ oder eines Salzes gemäß
Anspruch 32 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe
und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten
und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II
Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer
Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie,
Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie,
Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere
Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.
41. Verwendung mindestens einer Carbonsäureamid-Verbindung nach einem
oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/ oder eines Salzes gemäß
Anspruch 32 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe
und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation,
maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen,
Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen,
Fortpflanzungsstörungen, sexuelle Störungen, Gedächtnisstörungen,
Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.
42. Verwendung mindestens einer Carbonsäureamid-Verbindung nach einem
oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/ oder eines Salzes gemäß

Anspruch 32 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktive Harnblase, Harndrang, Nykturie und/oder Enuresis, geeignet ist.

5

43. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 33 bis 38, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine Carbonsäureamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 32 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10

15 44. Arzneimittel, enthaltend

einen ersten Wirkstoff, der aus den Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 und/ oder den Salzen gemäß Anspruch 32 ausgewählt ist, sowie

20

einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen,

25

30 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

International Application No

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- * *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * *E* earlier document but published on or after the international filing date
- * *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 December 2003

Date of mailing of the international search report

29/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/09099

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02 051809 A (SCHERING CORP) 4 July 2002 (2002-07-04) cited in the application the whole document ----	1-44
Y	WO 02 06245 A (SYNAPTIC PHARMARCEUTICAL CORP) 24 January 2002 (2002-01-24) cited in the application the whole document ----	1-44
P,X	WO 2003 032980 A (GLAXO GROUP LIMITED, UK) 24 April 2003 (2003-04-24) Beispiel 10 und weitere Benzylamidbeispiele ----	1
P,Y	WO 03 033476 A (WITTY DAVID RICHARD ;SMITHKLINE BEECHAM PLC (GB); HANDLON ANTHONY) 24 April 2003 (2003-04-24) the whole document -----	1-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/09099

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although Claims 35 and 36 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see supplemental sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

The current claims relate to a disproportionately large number of possible compounds. In fact they encompass so many alternatives, variables, possible permutations and/or restrictions that it is impossible to find any basic structure common to all, not least because of the abundance of cyclization possibilities. Moreover, the various definitions include compounds that have long been known. For example, taking the simplest definitions of each variable we arrive at such simple structures as the 2-methylbenzoic acid-2-aminobenzamide known since 1892 (Chem.Ber. 25 (1892), 3038). On the other hand, claim 1 for example, is not clearly defined. Thus, possible substitutions for A, B, W, X, etc., are given at the end, though it had been previously stipulated that e.g. 'B' can also be 'Cy', where this 'Cy' can also be substituted by R^{20} (or R^{22}). Here we get overlapping definitions (e.g. halogen (within R^{20})), and then again F, Cl, Br (at the end of claim 1). For lack of any structural information the term 'in vivo separable radical' is likewise unsearchable. Only a small part can be considered to be supported by the description (PCT Article 6) and/or disclosed (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to conduct a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that can be considered supported and disclosed in the above sense, that is to the parts indicated in the examples. The variables set forth (precisely) by way of example have been combined in a theoretical Markush formula. Some of the documents cited by the applicants themselves have also been taken into consideration. The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/09099

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1283199	A	12-02-2003	AU 5673301	A 26-11-2001
			CA 2408913	A1 22-11-2001
			EP 1283199	A1 12-02-2003
			WO 0187834	A1 22-11-2001
			JP 2002371059	A 26-12-2002
			US 2003158177	A1 21-08-2003
WO 0121577	A	29-03-2001	AU 7315700	A 24-04-2001
			CA 2386474	A1 29-03-2001
			EP 1218336	A2 03-07-2002
			WO 0121577	A2 29-03-2001
			JP 2002003370	A 09-01-2002
WO 02057233	A	25-07-2002	CA 2429844	A1 25-07-2002
			EP 1339684	A1 03-09-2003
			WO 02057233	A1 25-07-2002
			US 2003022891	A1 30-01-2003
WO 02051809	A	04-07-2002	CA 2431953	A1 04-07-2002
			EP 1343761	A1 17-09-2003
			WO 02051809	A1 04-07-2002
			US 6472394	B1 29-10-2002
WO 0206245	A	24-01-2002	AU 7319201	A 30-01-2002
			CA 2384041	A1 24-01-2002
			EP 1299362	A1 09-04-2003
			WO 0206245	A1 24-01-2002
WO 2003032980	A	24-04-2003	WO 03032980	A1 24-04-2003
WO 03033476	A	24-04-2003	WO 03033476	A1 24-04-2003
			WO 03033480	A1 24-04-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/09099

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D239/80 C07D211/58 C07D211/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	EP 1 283 199 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 12. Februar 2003 (2003-02-12) das ganze Dokument	1-44
X	& WO 01 087834 A (TAKEDA) 22. November 2001 (2001-11-22)	
Y	WO 01 21577 A (ISHIHARA YUJI ;KATO KANEYOSHI (JP); MORI MASAOKI (JP); SHIMOMURA Y) 29. März 2001 (2001-03-29) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-44
Y	WO 02 057233 A (SCHERING CORP) 25. Juli 2002 (2002-07-25) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-44
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

16. Dezember 2003

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

29/12/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Von Daacke, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02 051809 A (SCHERING CORP) 4. Juli 2002 (2002-07-04) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-44
Y	WO 02 06245 A (SYNAPTIC PHARMARCEUTICAL CORP) 24. Januar 2002 (2002-01-24) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-44
P,X	WO 2003 032980 A (GLAXO GROUP LIMITED, UK) 24. April 2003 (2003-04-24) Beispiel 10 und weitere Benzylamidbeispiele ---	1
P,Y	WO 03 033476 A (WITTY DAVID RICHARD ;SMITHKLINE BEECHAM PLC (GB); HANDLON ANTHONY) 24. April 2003 (2003-04-24) das ganze Dokument -----	1-44

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 35 und 36 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. —
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten, Veränderliche, mögliche Permutationen und/oder Einschränkungen, sodass überhaupt keine gemeinsame Basistruktur auffindbar ist, nicht zuletzt wegen der Fülle unterschiedlicher Ringschlussmöglichkeiten. Darüberhinaus sind aufgrund der verschiedenartigen Definitionen bereits lange bekannte Verbindungen umfasst. Wählt man beispielsweise die einfachsten Definitionen in jeder Variablen, so erhält man schon einfache Strukturen wie das seit 1892 bekannte 2-Methylbenzoesäure-2-aminobenzamid (Chem. Ber. 25 (1892), 3038). Auf der anderen Seite ist z.B. Anspruch 1 unklar definiert. Zum Beispiel sind am Ende noch Substitutionsmöglichkeiten für A, B, W, X usw. aufgeführt, wobei jedoch vorher schon definiert ist, dass z.B. 'B' auch 'Cy' bedeuten kann, worin dieses Cy auch durch R20 (und R22) substituiert sein kann. Man erhält hier sich überschneidende Definitionen (z.B. Halogen (innerhalb R20), und dann nochmal F, Cl, Br (am Ende von Anspruch 1). Wegen des Fehlens jeglicher Strukturinformationen ist der Terminus 'in vivo-absplittbarer Rest' ebenfalls nicht recherchierbar. Lediglich ein kleiner Teil kann sich im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, wie sie in den Ausführungsbeispielen angegeben sind. Dabei wurden die (genau) beispielhaft belegten Variablen zu einer theoretischen Markush-Formel zusammengefasst. Einige der von der Anmelderin selbst zitierten Dokumente wurden darüberhinaus ebenfalls in Betracht gezogen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/09099

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 1283199	A	12-02-2003	AU	5673301 A	26-11-2001
			CA	2408913 A1	22-11-2001
			EP	1283199 A1	12-02-2003
			WO	0187834 A1	22-11-2001
			JP	2002371059 A	26-12-2002
			US	2003158177 A1	21-08-2003
WO 0121577	A	29-03-2001	AU	7315700 A	24-04-2001
			CA	2386474 A1	29-03-2001
			EP	1218336 A2	03-07-2002
			WO	0121577 A2	29-03-2001
			JP	2002003370 A	09-01-2002
WO 02057233	A	25-07-2002	CA	2429844 A1	25-07-2002
			EP	1339684 A1	03-09-2003
			WO	02057233 A1	25-07-2002
			US	2003022891 A1	30-01-2003
WO 02051809	A	04-07-2002	CA	2431953 A1	04-07-2002
			EP	1343761 A1	17-09-2003
			WO	02051809 A1	04-07-2002
			US	6472394 B1	29-10-2002
WO 0206245	A	24-01-2002	AU	7319201 A	30-01-2002
			CA	2384041 A1	24-01-2002
			EP	1299362 A1	09-04-2003
			WO	0206245 A1	24-01-2002
WO 2003032980	A	24-04-2003	WO	03032980 A1	24-04-2003
WO 03033476	A	24-04-2003	WO	03033476 A1	24-04-2003
			WO	03033480 A1	24-04-2003